

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THESE

N

459

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Constant LEDUC

Né le 15 Mai 1932, à CHOLET (Maine et Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 1964

ANEMIE HEMOLYTIQUE
ET PURPURA THROMBOPENIQUE
SYMPTOMATIQUES
D'UN CANCER DE L'ESTOMAC

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI*

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1964

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Constant LEDUC

Né le 15 mai 1932 à CHOLET (Maine et Loire)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ANEMIE HEMOLYTIQUE

ET PURPURA THROMBOPENIQUE

SYMPTOMATIQUES D'UN CANCER DE L'ESTOMAC

-:-

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

-:-

D. P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L),
BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E),
CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H),
GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN
(E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G),
LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P),
MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M),
OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-
DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET
(C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	{ BUGNARD (L)
	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	{ LAROCHE (Cl)
	{ BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ PARROT (J)
	{ BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L)
	{ GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale	REDON (H)	
Clinique cardiologique	SOULIE (P)	
Cliniques chi- rurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	{ Cochin	LEGER (L)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ Pitié	CORDIER (G)
	{ Saint-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.	FEVRE (M)	
Clin. chir. orth. et traumatol.	MERLE d'AUBIGNE (R)	
Clin. de chir. cardio-vasculaire	DUBOST (Ch.)	
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire	MATHEY (J)	
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)	
Clinique de Génétique Médicale	LAMY (M)	
Clinique gynécologique	HUGUIER (J)	

MM.

Clin. des mal. cut. et syphil.	DEGOS (R)	
Clin. des mal. des enfants	TURPIN (R)	
Clin. des maladies infectieuses	MOLLARET (P)	
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.	DELAY (J)	
Clin. des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)	
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)	
Clin. des mal. du système nerveux	CASTAIGNE (P)	
	{ Broussais	LENEGRE (J)
	{ Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques	{ Sainte-Anne	BOUDIN (G)
médicales	{ Cochin	BROUET (G)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	{ Lariboisière	SEZE (S. de)
	{ Pitié	DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie	DEBRAY (Ch)	
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale	MARIE (J)	
Clinique médicale propédeutique	JUSTIN-BESANÇON (L)	
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)	
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M)	
Clinique neurologique	GARCIN (R)	
Cliniques	{ Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales	{ Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique	VARANGOT (J)	
Clinique ophtal-	{ Hôtel-Dieu	RENARD (G)
mologique	{ Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)	
Clin. de péd. et de puériculture	N...	
Clinique de pneumo-physiologie	BERNARD (E)	
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)	
Clin. de rhumat. méd. et soc.	COSTE (F)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)	
Clinique urologique	ABOULKER (P)	
Clinique traumatologique	PADOVANI (F)	
Séméiologie médicale	DOMART (A)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)	
Séméiologie traumatique et orth.	JUDET (R)	
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)	
Hygiène et clin. de la lère enfance	N...	

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

Médecine

Oto-Rhino-Laryngologie

Pneumo-Phtisiologie

Rhumatologie

MM.
(AZERAD (E)
(BOUR (H)
(LAMBLING (A)
(LHERMITTE (F)
(PEQUIGNOT (H)
(PERRAULT (M)
(SIGUIER (F)
(WORMS (R)

MADURO (R)

KREIS (B)

DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie

Anatomie pathologique

Anesthésiologie

Bactériologie

Biochimie médicale

MM.
(CABROL (C)
(COUINAUD (C)
(GILLOT (C)
(HUREAU (J)
(GAUTHIER-VILLARS
((Melle P)pr. s. ch.
(ABELANET (R)
(CHOMETTE (G)
(GOUYGOU (Ch.)
(pr. s. ch.
(NEZELOFF (Ch.)
(ORCEL (L)
(PAILLAS (J)
(N. du BOUCHET (Mme)
(KERN (E)
(VOUREC (H) (G)
(BARBIER (P)
(CHRISTOL (D)
(DAGUET (G)
(Le MINOR (L)
(TOURNIER (P)
(BAULIEU (Et)m. conf.
(BOURILLON (R)
(CARTIER (P)
(pr. s. ch.
(CORNILLON (P)
(DREYFUS (J. Cl.)
(GONNARD (P)
(JEROME (H)
(KRUH (J)
(LEGRAND (J. Cl.)
(NORDMANN (J)

MM.

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	{ PLAS (F)
Biologie médicale	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	{ CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAIN (R)
Electro-Radiologie	{ HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	{ BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	{ COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	{ BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	{ BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	{ DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	{ BOURGUIGNON (A)
	{ FOURNIER (E)
	{ GUENIOT (M)
	{ HADENGUE (A)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	{ PERTUISET (B)
	{ CAMBIER (J)
	{ CATHALA (H)
	{ ESCOUROLLE (R)
Neuro-Psychiatrie	{ GAUTIER (J.-Cl.)
	{ LAPRESLE (J)
	{ LEREBoullet (J)
	{ PICHOT (P)
	{ TARDIEU (G)
	{ GRANJON (A)
	{ HERVET (E)
	{ LE LORIER (G)
	{ LEVY (J)
	{ LEWIN (D)
Obstétrique	{ MUSSET (R)
	{ ROBEY (M)
	{ SENEZE (J)
	{ SUREAU (C)
	{ TCHOBROUTSKY (Mme C)
	{ THOYER-ROZAT (J)
	{ AUVERT (Mme B)
Ophtalmologie	{ BREGEAT (P)
	{ DUBOIS (A)
	{ FONTAINE (Mme M)
	{ SARAUX (H)
	{ DUPARC (J)
	{ MAURER (P)
Orthopédie	{ MEARY (R)
	{ POSTEL (M)
	{ RAMADIER (J)
	{ DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	{ PIALOUX (P)
	{ SERGENT (H)
	{ GOLVAN (Y)
Parasitologie	{ HO THI SANG (Mlle)
	{ LAPIERRE (J)

	MM.
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.-P.)
	(BLONDEAU (Ph)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.-L.)
	(DAUTRY (P)
	(DEMIRLEAU
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GALEY (J.-J.)
	(GARBAY (M)
Pathologie chirurgicale	(GARNIER (H)
	(GAUDART-D'ALLAINES
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LOYGUE (J)
	(MAILLARD (J.-N.)
	(MERCADIER (M)
	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(PREMONT (M)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
	(VAYSSE (J)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BERTHAUX (P)
	(COTTENOT (Fr)
	(LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	Pr. s. ch.
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(PAUPE (J.-R.)
	(ACAR (J)
	(AUQUIER (L)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BEAUMONT (J.-L.)
	(BERNIER (J.-J.)
	(BOUVIER (J.)
Pathologie médicale	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CANIVET (J)
	(CARLOTTI (J)
	(CATINAT (J)

Pathologie médicale

Pédiatrie-Puériculture

Pharmacologie

MM.
(CHRETIEN (J)
(CLOAREC (M)
(COBLENTZ (B)
(CONTAMIN (F)
(COURY (C)
(DEBRAY (J)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(FUNCK-BRENTANO(J-L)
(GRIVAUX (M)
(HAZARD (J)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAGRUE (G)
(LESOBRE (R)
(LEVEQUE (B)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NENNA (A)
(NICK (J)
(POULET (J)
(ROYER (P)
(TCHERDAKOFF (Ph)
(THIBAUT (Ph)
(TOURNEUR (R)
(VILLIAUMEY (J)
(WOLFROMM (R)

(ALAGILLE (D)
(ALISON (J)
(CANLORBE (P)
(GORIN (R)
(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(LESTRADET (H)
(MALLET (R)
(MINKOWSKY (A)
(MOZZICONACCI (P)
(POLONOVSKI (C)
(REY (J)
(RIBIERRE (M)
(ROSSIER (A)
(VIALATTE (J)
(MANDE (R)

(BOISSIER (J)
(LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	{ BARRES (G)
	{ DURAND (J)
	{ GIRARD (Fr)
	{ HUGELIN (A)
	{ LAURENT (D)
	{ SCHERRER (J)
	{ Pr. s. ch.
	{ VASSEUR (B)
	{ CHANTEUR (J)
	{ COURSAGET (J)
	{ GREMY (F)M.conf.
	{ MILHAUD (G)
Physique médicale	{ PAGES (J.-Cl.)
	{ PELLERIN (P)
	{ ROUCAYROL (J.C)
	{ Pr. s. ch.
	{ TUBIANA(M)M.conf.
	{ DECROIX (G)
	{ ISRAEL (L)
Pneumo-ptisiologie	{ MEYER (A)
	{ RENAULT (P)
	{ SORS (Ch)
	{ DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D)
	{ FLAVIGNY (H)
	{ DUBOST (J)
Radiologie médicale	{ LEFEBVRE (J)
	{ MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	{ MASSIAS (P)
	{ CAUHEPE (J)
	{ CERNEA (P)
	{ CHAPUT (Mme A)
Stomatologie	{ M. c. agr.
	{ CREPY (Cl)
	{ FLEURY (R)
	{ GRELLET (M)
	{ CHASSAGNE (P)
	{ FOUET (P)
Thérapeutique	{ LABET (R)
	{ MARCHE (J)
	{ AUVERT (J)
Urologie	{ MOULONGUET (A)
	{ QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
	{ MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E)
SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la	{
Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire	{ M.le Docteur HAHN (A)
de la Médecine	
Conservateurs	{ DUMAITRE (P)
	{ LE NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
	{ Mlle LAURENT (R), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A Monsieur MAUGEAIS

Mon Tuteur

Je leur dois tout

A ma Famille

A Monsieur le Professeur J. BERNARD

Professeur de la Chaire de Cancérologie
médicale et sociale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse, après en avoir
guidé la réalisation de
tout l'appui de sa par-
ticulière compétence

Je l'en remercie, et l'assure
de mon respectueux dévouement

A Monsieur le Professeur FRESSINAUD-MASDEFIEIX
Professeur de Clinique médicale au Centre
Hospitalier Universitaire d'Angers

Qui m'a conseillé au cours
de mes études, et dans
l'élaboration de ce travail
dont il m'avait proposé le
sujet

Je le prie de trouver ici
l'expression de ma profonde
gratitude

A Monsieur FONTY

A Madame FONTY

Je leur dois l'orientation de
ma carrière, et les moyens
de la poursuivre. J'ai
trouvé depuis longtemps
dans leur laboratoire,
l'appui de leurs encoura-
gements et de leur expé-
rience

Qu'ils veuillent bien trouver
ici un faible témoignage de
ma reconnaissance et mon
respectueux attachement

A Monsieur le Professeur ROUCHY

Professeur de clinique obstétricale et
gynécologique
Directeur de l'Ecole de Médecine d'Angers
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a veillé à l'accomplisse-
ment de mes études

Je l'en remercie

A mes Maîtres
les Professeurs Pharmaciens de l'Ecole
d'Angers

Monsieur le Professeur COTTIN
Professeur de chimie minérale et
organique

Monsieur le Professeur GERMAIN
Professeur de Botanique
Pharmacien de l'Hôpital d'Angers
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur BRISSET

A mes Maîtres

Professeurs Médecins de l'Ecole d'Angers

Monsieur le Professeur JOLY

Monsieur le Docteur DESNOS

Monsieur le Professeur ROGNON

Monsieur le Professeur MENARD

A mes Maîtres de l'Hôpital d'Angers

Monsieur le Professeur BIGOT

In memoriam

Monsieur le Professeur NAULLEAU

Monsieur le Docteur BONHOMME

Monsieur le Professeur BOUMARD

Im memoriam

Monsieur le Professeur DELAITRE

Monsieur le Docteur VAUCLIN

Monsieur le Docteur CREZE

Monsieur le Docteur CHEGUILLAUME . . .

A mes Maîtres de l'Hôpital Broussais

Monsieur le Professeur MARCHAL

Monsieur le Professeur DUHAMEL

Qui m'ont prodigué leur
enseignement

A tous mes Amis

le Docteur P. CHATAIGNER

le Docteur J. BESSON

Monsieur Ph. BESSON
Pharmacien

le Docteur Cl. SIMARD
Professeur agrégé d'anatomopathologie
à l'Ecole de Médecine d'Angers

Monsieur H. VERNIN
Pharmacien
Chef du Laboratoire de biologie de
l'Hôpital d'Angers

ANEMIE HEMOLYTIQUE
ET PURPURA THROMBOPENIQUE
SYMPTOMATIQUES D'UN CANCER DE L'ESTOMAC

-:-:-:-

L'association d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie de la plus haute gravité, que l'examen anatomique post mortem permet de rattacher à un carcinome gastrique plurimétastatique, constitue un syndrome clinique certainement exceptionnel dont à notre connaissance aucun cas n'a été jusqu'alors rapporté dans la littérature.

Après une relation in extenso de l'observation clinique, hématologique, biologique et anatomique, nous aborderons dans une seconde partie, les diverses étiologies connues comme responsables de cette association hémolyse-thrombopénie, actuellement individualisée sous le nom de "Syndrome hémolytico-Thrombopénique".

Dans un troisième chapitre consacré aux reentissements hématologiques des carcinomatoses médullaires, nous envisagerons alors si le syndrome peut leur être imputé.

Nous essaierons enfin de préciser : quelques idées directrices pouvant servir de base physiopathologique à l'identification de ce syndrome, et quelques notions pratiques nécessaires à l'élaboration d'un diagnostic que son caractère d'exception ne facilite pas.

OBSERVATION

-:-

Madame JEA.. J.. âgée de 27 ans est hospitalisée le 6 mai 1962 dans un tableau jugé d'emblée très grave d'hémorragies cutanéomuqueuses et d'anémie majeure.

Cette jeune femme, mariée depuis 1 mois, vit à la campagne ; elle est d'abord fruste, ce qui, ajouté à la gravité de son état rend l'interrogatoire très malaisé.

Il semble que la maladie ait débuté le 2 mai par l'apparition d'une douleur dans le genou gauche, interprétée d'abord comme d'origine rhumatismale. Compte tenu de la suite des événements, et de la présence de quelques ecchymoses pré-tibiales constatées à l'examen initial, cette douleur évoque la possibilité d'une hémarthrose. Notons qu'à cette occasion, elle reçoit une très faible dose de chloramphénicol (2 g en 48 heures).

Le 6 mai 1962, la malade éprouve un malaise intense apparu brutalement au cours d'une promenade en voiture. Un médecin consulté au passage la fait hospitaliser d'urgence devant l'état qui lui paraît immédiatement dramatique.

L'examen révèle en effet :

1 - Une pâleur intense, cireuse, avec décoloration des muqueuses, une impression d'infiltration des téguments au niveau de la face en

particulier. Il n'existe pas d'ictère. Tout au plus un léger sub-ictère, d'ailleurs discutable.

2 - Des ecchymoses, à caractère contusiforme, disséminées, prédominant aux membres inférieurs, et à la région lombo-abdominale.

3 - Des métrorragies peu importantes, de teinte sépia, contrastant avec l'absence à ce stade de toute autre hémorragie muqueuse.

4 - Un syndrome douloureux abdomino-pelvien, à type de coliques paroxystiques, avec météorisme abdominal.

5 - Le toucher vaginal révèle une masse latéro-utérine droite, douloureuse, accolée au corps utérin, et en paraissant indissociable. Le col est petit, normal, fermé, postérieur. Le corps utérin semble de volume normal.

Par ailleurs, la température est normale. On ne palpe ni le foie, ni la rate ; il n'existe pas de cyanose. L'examen cardio vasculaire est sub-normal, réserve faite d'une tachycardie à 100 et d'un léger souffle systolique mésocardiaque.

La tension artérielle est à 10-6.

Les urines prélevées par sondage sont normalement abondantes, sans coloration particulière.

La gravité de la situation fait que l'on envisage en premier lieu les diagnostics d'urgence chirurgicale ; successivement :

- une grossesse extra utérine, que pourraient faire évoquer la tumeur latéro-utérine, l'anémie brusquement installée, le météorisme abdominal. Ce diagnostic semble très vite inacceptable, en raison de l'absence de douleur au

toucher vaginal, et surtout de la constatation du syndrome hémorragique cutané ; celui-ci, a priori, ne peut appartenir à une grossesse extra-utérine.

- une tentative d'avortement :

Un avortement provoqué avec complication infectieuse est peu probable pour les raisons déjà invoquées, et d'autant plus que le col est fermé, que manquent les signes infectieux, les signes de destruction globulaire massive.

L'hypothèse d'absorption d'un toxique retient plus longuement l'attention ; l'état confusionnel de la malade, son entourage évusif manifestement accablé, ne facilitent pas l'enquête. On peut toutefois admettre a priori que la notion de mariage récent (un mois) ne s'accorde pas avec cette éventualité ; la malade et son mari semblent ignorer l'existence d'une grossesse ; enfin l'examen clinique et le dosage des prolans (moins de 100 U. Lapines) viennent écarter l'existence d'une gestation.

Ces urgences chirurgicales éliminées, l'hypothèse d'une affection d'ordre médical est alors discutée :

- Certes, il existe une azotémie à 1,40 g susceptible de s'intégrer dans le cadre d'une néphropathie et plus encore dans celui d'une hépato-néphrite sévère avec syndrome hémorragique mais :

- l'absence de signes urinaires
(Diurèse des 24 h = 1.000 ml. Albuminurie 0,10 g
Sédiment urinaire banal)

- l'absence de signes d'atteinte hépatique : subictère discutable s'il existe, urines sans pigments biliaires.

- l'absence de syndrome infectieux,

font considérer cette azotémie comme contingente ; alors que les
- données hématologiques retiennent désormais toute l'attention :

- cliniques :

L'anémie évidente avec décoloration profonde des téguments , les ecchymoses disséminées, les hémorragies utérine et vraisemblablement intrapéritonéale, mais que l'on se refuse à confirmer par ponction.

- paracliniques :

L'hémogramme :

Globules rouges	1.300.000
Hémoglobine	30 %
Plaquettes	30.000
Leucocytes	14.000
Poly. Neutro.	65 %
Poly. Eosino.	1 %
Lymphocytes	12 %
Monocytes	8 %
Méta. Neutro.	6 %
Myélo. Neutro.	6 %
Cellules indifférenciées	2 %
Erythroblastes	1.000/mm ³

La morphologie des érythrocytes est intensément irrégulière ; quelques macrocytes, quelques cellules cibles, quelques hématies en casque ou triangulaires ; leurs affinités tinctoriales sont très variables.

Le Myélogramme

Cellules souches 2

Promyélo.	0	
Myélo. Neutro.	15,5	
Méta. Neutro.	10	
Poly. Neutro.	8,75	35,5 Granulocytes
Myélo. Eosino.	0,5	
Poly. Eosino.	0,75	
Basophiles	0	
Proérythroblastes	3,5	
Erythro. Baso.	12,75	58,25
Eyrthro. polychromato.	13	Erythroblastes
Erythro. orthochromat.	29	
Lymphocytes	2,75	
Monocytes	0,5	4,25 Mononucléaires
Plasmocytes	0,5	
Cellules du réticulum	0,5	

Cellules mégacaryocytaires : présence ++
 Rapport granulocytes/érythrocytes = 0,6

En conclusion : moelle très dense - 30 à 40 éléments par champs, caractérisée par une intense réaction érythroblastique à tous les stades avec quelques cellules à noyau trifolié - nombreuses mitoses - et une prolifération mégacaryocytaire associée.

En somme, réduit à ses éléments essentiels, le tableau clinique est constitué par :

I - un purpura thrombopénique périphérique avec moelle riche en mégacaryocytes, comme on en rencontre dans la maladie de Werloff.

II - une anémie intense avec réactions érythroblastiques.

Cette anémie reste difficilement explicable par une déperdition massive ; les hémorragies cutanéomuqueuses ou même abdominales semblent insuffisantes à l'expliquer, alors même que la

note hémolytique, seulement évoquée par une bilirubinémie indirecte de 15 mg°/‰ sur 20 mg de bilirubine totale, est bien modeste à cette phase de la maladie.

III - Une masse latéro-utérine droite qu'on interprète alors comme une collection hématique enkystée probable, en raison du contexte péritonéal et du tableau hémorragique par ailleurs constaté.

Le traitement institué en conséquence restera de la même nature pendant toute la durée de la maladie :

- transfusion de sang frais,
- Delta-cortisone,
- Antibiothérapie.

°°°

La période du 9 au 13 mai est marquée par une aggravation sensible des signes préexistants, et l'apparition de faits nouveaux : l'ictère et les manifestations nerveuses.

- L'ictère se précise tout en restant très discret, il teinte la peau et les muqueuses, ne s'accompagne pas de prurit. La nature hémolytique de cet ictère reste méconnue à ce moment là ; certes le dosage de la bilirubine indirecte à 15 mg°/‰ fait 48 h auparavant, aurait pu être renouvelé, mais ni les urines, ni les selles n'offraient une pigmentation particulière pour faire l'objet de recherches complémentaires. Et cet ictère encore si discret est attribué aux phénomènes de résorption sanguine massive, au niveau du péritoine par exemple, car ce sont les hémorragies séreuses et cutanées qui sont au premier plan.

- Les manifestations nerveuses apparaissent brutalement le 9, et consistent en céphalées,

obnubilation, désorientation, un certain degré de raideur méningée avec signe de Kernig, une inégalité pupillaire sans signes neurologiques en foyer.

Ces phénomènes sont interprétés comme l'expression évidente de la diffusion du syndrome hémorragique sous forme d'une hémorragie méningée, diagnostic que l'on n'a pas jugé utile de confirmer par une ponction lombaire.

En effet, dans le même temps, le tableau des hémorragies extériorisées se complète par des épistaxis abondantes répétées, l'extension des ecchymoses au tronc, aux membres supérieurs, aux points de piqûres, rendant l'anémie clinique plus frappante encore.

- Le syndrome abdominal persiste, constitué d'un météorisme notable, d'une parésie intestinale, retardant l'émission de selles noirâtres. L'examen semble maintenant déceler une matité des flancs ; une ponction exploratrice là encore n'a pas été tentée, en raison de la tendance hémorragique. La rate et le foie restent non perceptibles. La masse latéro-utérine est toujours constatée au toucher vaginal.

- Les données hématologiques restent à peu près identiques, malgré les transfusions, et la corticothérapie quotidienne.

Hématies	2.400.000
Hémoglobine	51 %
Leucocytes	7.800 avec quelques formes immatures
Plaquettes	20.000
Taux de Fibrine	5,80 g

Cette évolution permet d'attribuer avec une quasi-certitude à la thrombopénie, les phénomènes observés au niveau du cerveau, des méninges, du pelvis, et de la peau. Cette throm-

bopénie qui s'accompagne d'une mégacaryocytose médullaire, nous a, à tort, paru à ce stade, rendre compte de l'ensemble du tableau clinique en nous faisant négliger les caractères particuliers de l'anémie avec ictère et érythroblastose sanguine et médullaire du type hémolytique.

° °

Par la suite (du 13 au 24 mai) les résultats espérés du traitement ne se dessinent pas.

Sur le plan clinique, après une brève amélioration fonctionnelle abdominale et cérébro-méningée, le météorisme réapparaît alors que s'installe un état d'hébétude et de somnolence. L'anémie, l'ictère augmentent, les ecchymoses se développent, les hémorragies muqueuses s'intensifient.

Un état fébrile se précise progressivement aux environs de 39°. La malade ne se nourrit plus, reste indifférente et prostrée.

Sur le plan hématologique, le taux des hématies retombe à 1.100.000 pour remonter à 1.520.000 entre le 13 et le 24 mai, les leucocytes demeurent aux environs de 7.000 avec les mêmes formes immatures constatées antérieurement. L'érythroblastose augmente à 7.000/mm³. Les plaquettes demeurent entre 15.000 et 30.000.

Parmi d'autres examens :

- le test de Coombs est NEGATIF.
- les Antistreptolysines sont à 25 U.
- La recherche des cellules de Hargraves = NEGATIVE
- Un bilan ionique = normal, avec une urée à 0,95 g.

- Le 15 mai : un nouveau myélogramme sternal confirme le premier, décelant toutefois une majoration de la réaction érythroblastique.

Cellules souches	0,75	
Myélo. Neutro.	4,25	13 %
Méta. Neutro.	2,5	
Poly. Neutro.	5,75	
Myélo. Eosino.	0,25	
Eosino.	0,25	
Erythro. baso.	12	81,75 %
Erythro. polychromato.	11,5	
Erythro. orthochromato.	55,75	
Lymphocytes	3	4,5 %
Monocytes	1,25	
Cellules réticulaires	0,25	

Mégacaryocytes : présence en quantité normale.

Moelle dense caractérisée par une intense réaction érythroblastique avec mitoses assez nombreuses, anomalies nucléaires au niveau des orthochromatiques, noyau segmenté, cytoplasmes avec plages décolorées.

C'est en définitive, avec le diagnostic peu satisfaisant de purpura thrombopénique aigu idiopathique, que la malade est transférée dans le service du Professeur Jean BERNARD.

°°°

A son arrivée dans ce service, le 26 mai 1962, l'examen révèle un état général effroyable.

Persistent :

- la pâleur
- le purpura ecchymotique diffus
- le météorisme abdominal important
- l'absence d'adéno, de splénomégalie

- l'ictère devenu intense touchant les conjonctives, accompagné d'urines très pigmentées, de selles noirâtres.

Sur le plan hématologique, on retrouve à l'hémogramme :

- une anémie à 790.000/mm³
- une anisocytose importante, quelques microsphérocytes, quelques hématies triangulaires et épineuses, une poïkilocytose, une polychromatophilie.
- Réticulocytes : 25 %
- Erythroblastes : 98 %
 - Erythro.baso. 2 %
 - polychr. 6 %
 - orto. 90 %
- Plaquettes : 60.000 (quelques macrothrombocytes)
 - Poly.neutro. 55 %
 - baso. 1 %
 - Lymphocytes 24 %
 - Monocytes 4 %
 - Promyélo. 3 %
 - Myélo. neutro. 5 %
 - Méta. neutro. 8 %
- Leucocytes : 8.000

Myélogramme sternal :

Très difficile à obtenir : substance très pauvre - mêlée de sang.

Hémoblastes	1 %	1 %
Promyélo.	2	25 %
Myélo. neutro.	2	
Méta. neutro.	8	
Poly. neutro.	13	
Erythro baso.	9	66 %
Erythro.polychromat.	18	
Erythro. orthoch.	39	

Lymphocytes	4	} 8 %
Monocytes	1	
Plasmocytes	3	

Contrastant avec les examens antérieurs, on ne trouve pas un seul mégacaryocyte sur les frottis examinés. Il n'a pas été rencontré de cellules métastatiques.

Myélogramme Iliaque

Frottis pauvre - moelle très difficile à obtenir - peu de substance.

Cellules réticulaires	1	
Hémoblastes	1	
Promyélo.	3	} 35 %
Myélo. neutro.	3	
Méta. neutro.	9	
Poly. neutro.	20	
Pro. érythro.	1	} 54 %
Erythro. baso.	5	
Erythro. polychromato.	11	
Erythro. orthochr.	37	
Lymphocytes	4	} 9 %
Monocytes	2	
Plasmocytes	3	

Il n'a été vu à ce niveau aucun mégacaryocyte. L'absence de cellules métastatiques est aussi remarquée.

Par ailleurs le bilan ionique montre une hypotonie plasmatique avec une urée à 0,90 g.

Le traitement institué associe :

- Antibiothérapie massive	{ 60.000.000 Pénicilline Streptomycine 1,50 g par voie veineuse
---------------------------	---

- corticothérapie $\left\{ \begin{array}{l} 150 \text{ mg par voie veineuse} \\ 100 \text{ mg par voie buccale} \end{array} \right.$
- transfusion de sang frais 1 litre 500/24 h.

Le 27 mai 1962

Malgré une amélioration sensible de l'état général, le tableau clinique et hématologique complété par de nouveaux examens apporte les précisions suivantes :

- l'ictère est mixte, hémolytique et rétionnel :
- Bilirubine totale : 185 mg‰ dont :
 - Bilirubine indirecte ou libre : 40 mg
 - Bilirubine directe ou conjuguée : 145 mg

Ces chiffres se sont énormément modifiés par rapport aux précédents.

- Transaminases S.G.P.T. = 21 U.K.
- Mac-Lagan : 3 degrés
- Protéinogramme : normal
 - Albumine 25 g α_1 glob. 3,2 g α_2 5 g
 - β 7,80 g γ 10 g
- Les urines sont chargées en sels et pigments biliaires, en urobiline, mais dépourvues d'hémoglobine.
- La diurèse de 24 h est de 1.500 ml.
- L'anémie intense, irréparable malgré les transfusions puisque les hématies restent à 1.200.000.
- Une étude immuno-hématologique complète pratiquée par le Professeur DAUSSET donne des résultats négatifs.

1 - Anticorps antiérythrocytaires

Iso-anticorps	négatifs
Auto-anticorps	négatifs
Tests globulaires	négatifs
Tests sériques	négatifs

2 - Anticorps antileucocytaires

Tests sériques	négatifs
Agglutinines	négatifs
Consommation d'antiglobulines	négatif

3 - Anticorps anti plaquettaires

Tests sériques

négatifs.

- Le bilan électrolytique est identique aux précédents.

On note dans les urines

- Sodium : moins de 20 mEq°/°.
- Potassium : 31 mEq°/°.
- Chlore : 68 mEq°/°.
- Urée : 27,50 g°/°.
- Albumine: 0
- Corps cétoniques : 0

Les éléments de la discussion sont à ce stade.

1 - L'importance de l'anémie avec ictère d'étiologie mixte, que ne sauraient expliquer les déperditions sanguines, la réticulocytose, l'érythroblastose, la myéloémie, incite à faire admettre l'existence d'une hémolyse. Rétrospectivement on est tenté de lui rattacher le subictère de la peau et des muqueuses avec bilirubine libre à 15 mg°/°, constatée dès les premiers jours. A cet ictère hémolytique maintenant confirmé par la présence de bilirubine libre à 40 mg, s'adjoint un ictère intense de

type rétionnel avec urines riches en pigments et 140 mg de bilirubine directe.

2 - L'existence d'une thrombopénie avec signes hémorragiques.

Les particularités actuelles de l'observation tiennent donc :

- à l'association d'un ictère rétionnel
- à l'anémie hémolytique préexistante
- à la pauvreté de la moelle où persistent seuls quelques érythroblastes
- à la notion de manifestations cérébro-méningées, régressives actuellement.

Les diagnostics évoqués sont avant tout

1 - Celui de maladie de Moschcowitz

ou syndrome apparenté, car dans le tableau d'anémie hémolytique avec thrombopénie, s'inscrit la notion d'accidents nerveux et rénaux, les derniers à vrai dire mineurs, l'azotémie ayant toute chance, du fait de son caractère isolé, d'être une azotémie extra-rénale.

2 - Un lupus érythémateux

Encore que la violence des symptômes, l'absence de signes rénaux s'accordent mal avec ce diagnostic. De plus, une nouvelle vérification hématologique ne met pas en évidence le phénomène de Hargraves.

3 - Un syndrome d'anémie hémolytique et de purpura thrombopénique idiopathique, immunologique ou non. Quelques observations de ce type sont connues.

° °

Le 28 mai 1962 vers 17 heures, survient une crise d'épilepsie généralisée, sans signe de localisation post-critique. Une nouvelle crise se produit à une heure d'intervalle également sans signe de localisation.

Le fond d'oeil est sensiblement normal.
On note seulement une poussée hypertensive artérielle par rapport aux valeurs précédentes à 16-9.

Ces accidents sont imputables :

- soit à une manifestation neurologique de l'anémie hémolytique et cela plaiderait en faveur de la maladie de Moschcôwitz (rappelons ici qu'un syndrome méningé existait dès le début de la maladie).

- soit à la thérapeutique, en raison du traitement corticoïde administré, la malade recevant avec la pénicilline, et les transfusions, une quantité notable de Sodium.

Le 29 mai 1962 :

La malade ne fait plus de crise, mais reste obnubilée, il n'y a pas d'autre signe neurologique ; on décide d'interrompre, pendant 24 heures, la corticothérapie et les apports thérapeutiques de Sodium.

Vers 13 heures, un collapsus s'installe, avec une tension artérielle 9-7,5, et des sueurs abondantes.

Malgré le Lévophed, et la digitaline, l'état s'aggrave avec des pauses respiratoires. Le décès survient vers 17 heures.

SYNDROME HEMATOLOGIQUE

	Héma- ties	Pla- quettes	Leuco- cytes	Erythro- blastes	Réti- culo- cytes	Ce Im re
	10^6 mm ³	10^3 mm ³	10^3 mm ³	10^3 mm ³	10^3 mm ³	
6-4-1962	1,3	30	14	1		
9-4-1962	2,4	20	7,8	-	-	
13-4-1962	1,2	15	7	7	-	
24-4-1962	1,52	30	7	7	-	
26-4-1962	0,79	60	8,8	7,5	200	
28-4-1962	3,1	60	9	8	200	
29-4-1962						

			TRAITEMENTS		
tu-	Bili- rubine	Myélogramme	Corti- coïdes	Sang	Anti- biotiques
	58 %				
4	Tot.le 20 Indirect 15	Riche Erythroblastes 58 % Megacaryocytes +++		600ml	Penic. 1 M
8	-		50 mg	id	id
0	Coombs Négatif	Riche Erythrobl. 81% Megacaryocytes++		id	id
0	-		80 mg	id	id
6	Coombs Négatif	Pauvre Erythrobl. 66 % Megacaryoc. 0	100mg	1500ml	Peni. 60 M Strep. 1,50g
6	Bil. to- tale 185 Indirecte 40		-	id	Strep. 1,50g
				DECES	

EXAMEN ANATOMIQUE

-:-

- Macroscopique

Ictère cutanéomuqueux. L'ouverture de l'abdomen met en évidence une ascite pigmentaire de 2 litres, des brides et adhérences nombreuses sur l'intestin et les mésos. Une adénopathie de l'angle colique droit, avec adhérence de celui-ci à la région duodéno-pancréatique.

- Le foie pèse 1,600 kg - il est d'aspect normal : Présence d'un nodule tumoral sur le col de la vésicule ; celle-ci est de la taille d'une grosse poire - Rétrécissement de la partie pancréatique du cholédoque.

- La rate pèse 200 g elle est augmentée de volume dans sa totalité, l'aspect extérieur est normal, l'aspect en coupe est congestif.

- L'estomac contient un peu de sang digéré. Il est le siège d'une tumeur infiltrante de la petite courbure, s'arrêtant au niveau du pylore, elle adhère au pancréas.

- Les ganglions duodéno-pancréatiques tumoraux adhèrent à l'estomac ; la chaîne splénique est augmentée de volume et comprime la veine splénique.

- Les reins sont augmentés de volume, et présentent en coupe, un aspect polykystique.

- L'ovaire droit montre une masse multinodulaire de la taille d'un poing - l'ovaire gauche est normal.

- Pleurésie hémorragique gauche - Le parenchyme pulmonaire correspondant, est envahi de métastases nodulaires de la taille d'une cerise.

- Au niveau du système nerveux central, on ne note pas d'hémorragie méningée. Le liquide céphalo-rachidien est ictérique. Le cervelet est le siège d'une hémorragie.

- On prélève un fragment de sternum de vertèbre, et d'iléon, pour examen.

En conclusion

- 1 - Tumeur à localisation gastrique, ovarienne, pulmonaire, duodéno pancréatique.
- 2 - Hémorragie cérébelleuse.
- 3 - Reins polykystiques.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

-:-

I - ESTOMAC

Plusieurs prélèvements ont été étudiés.

Au niveau de la région fundique, la paroi gastrique présente un aspect sensiblement normal en dehors d'une desquamation de l'épithélium de la muqueuse due à l'autolyse cadavérique.

Au niveau de la partie horizontale de la petite courbure et de la région pylorique existe une prolifération néoplasique qui affecte toute l'épaisseur de la paroi à des degrés divers: au niveau de la muqueuse, cette prolifération présente un aspect anaplasique avec par place, existence d'une différenciation mucipare de type cellules en bague à chatons. Cette muqueuse par ailleurs est ulcérée par endroits. Au niveau de la sous-muqueuse et de la musculuse existe une fibrose dense, au sein de laquelle on trouve quelques cellules néoplasiques isolées telles qu'il en a été décrit dans la linite plastique. On trouve d'autre part au niveau des différentes couches de la paroi gastrique, de nombreuses embolies vasculaires surtout lymphatiques, constituées de placards néoplasiques qui prennent ici une nette différenciation glandulaire.

En résumé : épithélioma gastrique, infiltrant avec embolies lymphatiques, peu différencié dans l'ensemble.

2 - GANGLIONS

Différents prélèvements ont été étudiés (ganglions en regard de la tumeur le long de la petite courbure, chaîne duodéno-pancréatique, chaîne splénique) tous sont le siège de métastases épithéliomateuses massives anaplasiques dans l'ensemble mais qui par place, se redifférencient en prenant un aspect glandulaire à cellules claires typiques.

3 - PANCREAS

Plusieurs prélèvements ont été examinés : au niveau de la tête et du corps du pancréas le parenchyme est le siège d'une fibrose interstitielle intra-et péri-lobulaire ; par place les métastases ganglionnaires développées le long de la chaîne splénique s'étendent par voisinage dans le parenchyme pancréatique mais il n'existe pas au niveau de celui-ci d'image permettant d'évoquer une origine pancréatique des métastases ganglionnaires.

Au niveau de la queue de l'organe l'aspect est sensiblement normal, en dehors d'une légère fibrose interstitielle.

4 - FOIE

La seule lésion observée est constituée par des foyers de rétention biliaire à prédominance centro-lobulaire : on trouve de nombreux thrombi biliaires dans les canaux biliaires des espaces portes.

Les hépatocytes eux-mêmes, présentent de très discrètes lésions de dégénérescence. Il s'agit donc d'une cholostase récente sans retentissement sur le parenchyme hépatique.

5 - GANGLION CYSTIQUE

lui aussi présente un aspect identique aux

ganglions examinés précédemment, et est le siège d'une métastase massive de l'épithélioma anaplasique.

6 - RATE

son architecture normale est conservée ; elle est le siège d'une congestion massive importante et d'autre part d'une surcharge hémossidérinique supérieure à la normale.

7 - COEUR aspect sensiblement normal.

8 - OVAIRE GAUCHE : présence d'un nodule métastatique de petite dimension présentant un aspect glandulaire typique, le stroma est fibreux.

9 - OVAIRE DROIT : celui-ci est le siège de foyers nodulaires métastatiques présentant un aspect identique à celui observé dans l'ovaire opposé. Le tissu ovarien normal a complètement disparu, on trouve, au niveau du pédicule vasculaire de l'organe de nombreuses embolies lymphatiques.

10 - POUMON

De multiples prélèvements ont été faits ; tous sont le siège de multiples embolies vasculaires surtout lymphatiques qui partout prennent un aspect glandulaire typique, l'aspect d'ensemble correspond à une miliaire carcinomateuse pulmonaire. Un ganglion bronchique prélevé est complètement injecté par la prolifération qui infiltre aussi la paroi bronchique voisine.

11 - COL UTERIN

Aspect sensiblement normal, pas de prolifération néoplasique à son niveau.

12 - SURRENALES

existence d'une discrète congestion de la zone fasciculée autour d'un nodule métastatique situé dans la cortico-surrénale du côté gauche.

13 - REINS

Le parenchyme rénal est le siège de multiples kystes situés aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, de taille inégale et remplis par un liquide séreux, la paroi de ces kystes est revêtue par un épithélium aplati unistratifié. Entre les kystes existe un parenchyme rénal d'aspect normal ; les tubes excréteurs urinaires sont remplis d'amas pigmento-biliaires. Absence de prolifération néoplasique à ce niveau.

14 - MOELLE OSSEUSE

Plusieurs prélèvements ont été examinés (sternum, crête iliaque, corps vertébral) ne présentant pas un aspect identique ; ils sont le siège d'embolies néoplasiques vasculaires très nombreuses, pour deux d'entre eux (sternum et crête iliaque). Par contre, le corps vertébral ne présente pas de métastase et la seule lésion observée à son niveau est une prolifération considérable de la série érythroblastique. Au niveau du sternum (coupe n°II) la moelle est complètement fibreuse et en dehors de quelques embolies vasculaires, il n'existe que de rares cellules néoplasiques isolées au sein de cette fibrose, le tissu hématopoïétique a complètement disparu. Au contraire au niveau de la crête iliaque (coupe n°III) les embolies vasculaires sont plus nombreuses, on trouve de plus, des cellules épithéliales en plein tissu hématopoïétique qui réagit par une réaction surtout érythroblastique. Il n'existe pratiquement pas de fibrose à son niveau.

La moelle osseuse après décalcification confirme les résultats précédents :

- 1 - l'absence de métastase, et la présence d'hyperplasie érythroblastique au niveau de la moelle osseuse vertébrale
- 2 - l'existence d'une fibrose à peu près complète de la moelle sternale au sein de laquelle on retrouve quelques îlots métastatiques de type glandulaire atypique.

CERVEAU

Macroscopiquement on trouve une infiltration hémorragique du corps calleux ainsi qu'une hémorragie cérébelleuse prédominant dans l'hémisphère droit.

Histologiquement l'étude a porté sur le corps calleux, les deux hémisphères cérébelleux, le tronc cérébral, le lobe frontal et le bulbe et la dure-mère. Au niveau du corps calleux on trouve des raptus hémorragiques multiples et récents, au sein desquels le tissu cérébral est complètement nécrosé. Ces mêmes lésions se retrouvent au niveau des hémisphères cérébelleux, particulièrement du côté droit, il s'y associe une hémorragie pie-mérienne. La dure-mère présente un aspect normal, nulle part il n'a été retrouvé de métastase de l'épithélioma gastrique.

CONCLUSION

1 - Epithélioma gastrique glandulaire peu différencié au niveau de l'estomac, se redifférenciant au niveau des métastases ganglionnaires multiples, pulmonaires, surrénaliennes et ovariennes.

2 - Métastases médullaires dans le sternum et la crête iliaque.

Dr RIPAULT

Ainsi l'originalité de cette observation réside-t-elle :

1 - Dans le silence clinique absolu de l'épithélioma gastrique découvert seulement à l'autopsie, une enquête rétrospective n'a donné aucune précision symptomatologique de la sphère digestive.

2 - Dans l'évolution aiguë de la maladie, brutalement révélée le 2 mai, et amenant la mort le 29 mai 1962.

3 - Dans sa traduction clinique particulière, par deux signes majeurs concomitants :

- une anémie hémolytique avec léger subictère au début. Hémolytique au départ, il s'accroît et devient avant la mort, un ictère mixte hémolytique et rétentionnel.

- un purpura thrombopénique intense, avec hémorragies multiples, cutanéomuqueuses, viscérales (cérébelleuse) et péritonéales.

Ces deux anomalies correspondent à une moelle qui en 1 mois à peine se transforme : d'hyperplasique, elle devient aplasique, mais toujours avec un pourcentage notable d'érythroblastes.

Les examens immunologiques ont toujours été négatifs. Seule l'autopsie a permis d'expliquer :

- l'association de la tumeur latéro-utérine (métastase ovarienne de la tumeur gastrique)

- l'ictère rétentionnel par les métastases du carrefour duodéno-pancréatique.

- la polykystose rénale pouvait éventuellement

expliquer, dans une certaine mesure, l'azotémie que la gravité du tableau clinique avait amené à considérer comme extrarénale.

-:-

LE SYNDROME HEMOLYTICO-THROMBOPENIQUE

-:-

Définition - Tableau hématologique -
Individualité - Etiologie

Ce syndrome se définit simplement par la survenue chez un même patient de désordres hématologiques : Anémie hémolytique et purpura thrombopénique simultanés ou successifs, évoluant comme une maladie propre, ou le plus souvent comme des symptômes accompagnant une autre maladie.

Son cadre clinique et hématologique comprend donc :

1 - L'anémie cliniquement évidente avec pâleur de la peau et des muqueuses. Cette anémie, normochrome le plus souvent, présente parfois selon la maladie en cause, des anomalies de forme des hématies retentissant sur la valeur globulaire obtenue ; celle-ci variera alors entre 1,05 et 1,15. L'hémolyse en revanche est plus difficile à distinguer, car l'ictère est souvent discret. La rate et le foie rarement augmentés de volume. La preuve de cette hémolyse sera faite par les examens hématologiques classiques : réticulocytose, estimation des pigments sanguins, urinaires, et fécaux. On aura parfois recours lorsque cela sera possible aux techniques radio-isotopiques (durée de vie des hématies), pour la confirmer.

2 - La thrombopénie toujours inférieure à 100.000 mm³ traduite cliniquement par un pur-

pura pétéchiâle et ecchymotique, des hémorragies muqueuses et viscérales diverses (cérébrale en particulier). Les déficits concomitants des facteurs de coagulation seront notés.

3 - Faisant contraste avec ce déficit périphérique en érythrocytes et plaquettes, il existe une hyperplasie médullaire faite d'éléments jeunes des lignées correspondantes : érythroblastose et mégacaryocytose nettes.

4 - Un chiffre de leucocytes normal ou voisin de la normale, sans modification médullaire sensible de cette lignée.

Cette étude clinique et hématologique doit nécessairement être complétée par :

- une étude immunologique comportant des tests sériques et corpusculaires ; à la recherche des anticorps dirigés contre les hématies, les plaquettes, et les leucocytes.

- la recherche d'une des étiologies que nous envisagerons ultérieurement.

° °

L'individualité de ce syndrome semble se dégager

1 - De considérations théoriques

La pathologie comparée des anémies hémolytiques et des thrombopénies périphériques offre plus d'une ressemblance. STEFANINI et DAMESHEK (1) en ont établi un parallèle, repris et modifié par DAUSSET (2) que nous reproduisons ici.

	Syndromes hémorragiques par trouble plaquettaire	Anémie hémolytique
	<u>Plaquettaire</u>	<u>Erythrocytaire</u>
Trouble intrinsèque	- Héritaire - acquis - thrombopathies acquises	- An. Hémol. sphérocytaire - Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Trouble Extrinsèque	- Toxi-infectieux - Immunologique par iso-anticorps - par auto-anticorps [Idiopathique ou symptomatique - hypersplénisme	- toxi-infectieux - immunologique par iso-anticorps - par auto-anticorps [Idiopathique ou symptomatique - hypersplénisme

2 - D'observations multiples

Publiées depuis 1951 surtout. Cette association est rencontrée, aussi bien par les auteurs attachés à l'étude des anémies hémolytiques que par ceux qui étudient les thrombopénies. Elle est notée chez l'adulte comme chez l'enfant, voire le nourrisson.

C'est EVANS en 1951 (3) qui attire l'attention sur cette association, en décrivant 4 cas retrouvés parmi un grand nombre d'anémies hé-

molytiques.

La même année GASSER et HOLLANDER (7) observent ces déficits associés chez un nourrisson de 7 semaines. Les publications se succèdent ensuite régulièrement :

- 2 cas de HARRINGTON (4) en 1954
- 3 observations de STRANSKY - CELDRON chez des enfants (8)
- 1 cas de BOUSSER et collaborateurs (5)
- GELLI-GENTILI en 1957 (10) font une revue des anémies hémolytiques infantiles et notent 2 cas d'association Anémie hémolytique - purpura thrombopénique.

De leur côté, à la suite des revues de STEFANINI (6) et de STRANSKY-CELDON (8) sur les thrombopénies, les auteurs américains, STRICKNEY-HANLON (9) en 1955 rapportent le cas d'une jeune malade de 20 ans qui présente successivement un purpura thrombopénique et une anémie hémolytique. En 1958 l'observation d'HARRIS Jones (11) se rapproche beaucoup de celle de STRICKNEY.

Citons encore les rapports sur ce même sujet :

- de LEES et SECCO (13) en 1960
- de BRUNNER en 1962 (14).

Toutes ces observations se rapportent à des formes idiopathiques, mais elles ne résument pas toute la pathologie du syndrome, car, durant ces dernières décades, plus nombreuses encore furent les observations des formes secondaires à des maladies diverses ; nous y reviendrons plus loin à propos des Etiologies.

3 - De données numériques

SILVERSTEIN en 1962 (15) y consacre une statistique portant sur toutes les anémies hémolytiques.

lytiques ou les thrombopénies qu'il a traitées entre 1950 et 1958 ; il revoit ainsi 319 anémies hémolytiques et 367 purpuras thrombopéniques. Parmi ces 786 observations, 25 associations anémie hémolytique et purpura-thrombopénique furent retrouvées (donc 3 p.cent des cas).

ETIOLOGIE

-:-

70 p.cent des cas d'association A.H.-P.Th. sont des formes secondaires (2,2 p.cent par rapport à l'ensemble des A.Hémolytiques et des purpuras thrombopéniques).

30 p.cent sont des formes primitives (0,8 p.cent de l'ensemble).

A - LES FORMES SECONDAIRES

L'an.hémolytique et le purpura thrombopénique associés ont été rencontrés dans des maladies diverses : une dizaine actuellement :

- infections microbiennes ou virales
- affections hépatiques
- affections spléniques
- sarcoïdose
- affections rénales
- Maladies malignes :
 - du système hématopoïétique : leucoses et sarcomes
 - affections dites du collagène : lupus érythémateux disséminé
 - des vaisseaux : maladie de Moschcowitz.
 - des néoplasies disséminées : carcinome gastrique métastatique (notre cas) en représente à notre connaissance le seul exemple complet.
- Intoxications chimiques ou médicamenteuses?

B - LES FORMES PRIMITIVES

- où un processus immunologique peut être

mis en évidence : Syndrome d'Evans.

- sans qu'aucun anticorps puisse être décelé : quelques observations en sont connues.

Les 25 observations colligées par SILVERSTEIN (15) donnent une idée concrète de la répartition des cas entre ces deux groupes étiologiques :

- 19 cas secondaires : 1 tuberculose, 5 cirrhoses du foie, 4 néphropathies, 2 lupus érythémateux, 2 maladies de Moschcowitz, 5 lymphomes et leucoses lymphoïdes.

- 6 cas d'apparence primitive

et cette liste n'est pas exhaustive. On peut penser que l'avenir apportera probablement d'autres facteurs étiologiques. Nous allons aborder maintenant à la lumière de la littérature chacune de ces étiologies.

I - INFECTIONS BACTERIENNES ET VIRALES

Une origine bactérienne est rarement en cause dans les désordres considérés. C'est ainsi que nous avons relevé dans les publications récentes : un cas de tuberculose (SILVERSTEIN) (15), (aucune précision n'est donnée sur les caractères cliniques et évolutifs de la tuberculose invoquée).

Une endocardite de JAMES (20) dont le germe responsable n'a pu être mis en évidence par différentes hémocultures, a montré au cours de son évolution, une anémie hémolytique à 2.500.000 avec réticulocytose et bilirubinémie indirecte, une thrombopénie à 85.000 avec manifestations purpuriques attribuables à ce déficit plaquettaire.

Les leucocytes à 5.500 mm³ sont par ailleurs normaux.

Cette évolution compliquée amène une décision thérapeutique particulière ; après l'échec de l'antibiothérapie habituelle une splénectomie apportera une amélioration et permet à une culture splénique d'isoler un Staphylocoque doré hémolytique. Nous précisons ici ce point que nous discuterons ultérieurement ; la rate (selon JANDL) semble jouer un rôle spécial dans ces infections compliquées d'hémopathies.

Les Viroses plus riches en manifestations hémolytiques, se trouvent logiquement plus souvent à l'origine des désordres associés.

Ont été incriminés : le virus de la grippe et surtout celui de la mononucléose infectieuse. HOUK (22) dans une revue sur cette question cite un rapport de REDD et HELLWIG où sur 300 cas de mononucléose, 3 pancytopénies ont été signalées.

RICHARD et THURMS (23) en 1955 constatent dans 2 cas de mononucléose avec anémies hémolytiques, des thrombopénies respectivement à 50.000 pour la lère et 30.000/mm³ pour la seconde ; celle-ci seulement entraîne un purpura notable. Les leucocytes sont chiffrés à 16.000 dans le 1er cas, et 2.900 dans le second, avec les formes immatures à tendance plasmocytaire habituellement rencontrées dans la maladie. La réaction de Paul et Bunnell est positive dans l'un et l'autre cas ; par contre aucun anticorps antiérythrocytaire ou plaquettaire n'y a été retrouvé. Le myélogramme est riche, érythroblastique sans autre anomalie.

Du point de vue clinique, le syndrome hématologique disparaît avec l'infection en cause, et se comporte comme une complication momenta-

née, ne retentissant sur le pronostic que si les déficits observés sont importants.

2 - AFFECTIONS HEPATIQUES

Parmi elles, les cirrhoses du foie sont fréquemment citées. Rappelons que SILVERSTEIN en dénombre 5 cas sur les 25 associations observées. Aucune précision d'ordre clinique ou immunologique n'est apportée.

3 - LES AFFECTIONS SPLENIQUES

Quelle que soit leur étiologie, le mécanisme invoqué des déficits sanguins est celui de l'hypersplénisme.

Ce terme, créé par DOAN en 1946 (24) est l'objet de critiques tenant à l'incertitude des critères qui lui ont donné naissance : interprétation d'images de phagocytose des hématies et des plaquettes dans les sinus spléniques.

La Séquestration de ces éléments sanguins dans la rate, mise en évidence grâce à leur marquage à l'aide de radio-éléments, a donné un regain de faveur au rôle de cet organe dans les déficits sanguins, et en particulier dans les anémies hémolytiques, et les thrombopénies.

JAMES et JANDL (20) ont rapporté à ce phénomène de séquestration les anémies hémolytiques et la thrombopénie observées dans 5 maladies infectieuses avec splénomégalie (nous en avons parlé précédemment).

Pour WATKINS (25) la responsabilité de ce facteur de séquestration serait importante pour expliquer certaines anémies hémolytiques ou thrombopénies chez l'enfant.

C'est ainsi que plus qu'une étiologie ou une maladie en soi, le facteur splénique serait davantage un agent adjuvant propre à expliquer le mécanisme de certains déficits périphériques. Il figurera d'ailleurs dans un chapitre ultérieur consacré à la physiopathologie de ce syndrome.

4 - SARCOIDOSE de BESNIER - BOECK - SCHAUMANN

Cette maladie polymorphe n'a pas habituellement d'expression hématologique. Cependant elle a pu être mise en cause dans des anémies hémolytiques (VEST 34) et dans des purpuras thrombopéniques - EDWARDS (35) SCHRIGVER (36) BARIETY-CHOUBRAC (37).

Seul SILVERSTEIN (15) cite le cas certainement très particulier d'une association hémolyse-thrombopénie au cours d'une sarcoïdose. Or il s'agit ici d'une forme splénique de la maladie. L'auteur n'en précise pas davantage l'évolution.

Il est intéressant toutefois de signaler qu'une splénectomie pratiquée par ailleurs dans les cas de SCHRIGVER (36) et BARIETY (37) (thrombopénies isolées) apporte une rémission complète du déficit hématologique.

5 - NEPHROPATHIES

Une néphropathie avec thrombopénie est citée par DEBRE (26). D'autres auteurs signalent de leur côté quelques cas de néphropathies et d'anémie hémolytique. CHAPLIN-MOLLISSON (19), DACIE (21).

L'association des 3 signes essentiels : néphropathie, anémie hémolytique et purpura

thrombopénique est décrite pour la première fois par GASSER (27) qui en rapporte 5 cas. Depuis et surtout dans les dernières publications réservées à cette étude, nous relevons :

- 1 observation de SHUMWAY et MILLER (28)
- 6 observations d'ALLISSON (29)
- 1 observation de LOEB (30)

et tout récemment :

- celle de GITHENS (31)
- et 5 observations de JAVETT (32)

Elles apportent la preuve d'une corrélation entre néphropathies et désordres hémolytiques, et thrombopéniques. Au total une cinquantaine d'observations ont été ainsi publiées. De cet ensemble nous retiendrons que cette association à laquelle on attache actuellement le nom de GASSER :

est une maladie de l'enfance survenant après un épisode infectieux banal (intestinal ou O.R.L.) rassemblant 3 signes majeurs :

- anémie hémolytique intense clinique et hématologique
- une thrombopénie aux environs de 50.000 avec manifestations purpuriques cutanéomuqueuses
- syndrome rénal avec hypertension, urémie, hématurie, mais peu d'oedème en général.

Les symptômes accessoires qui peuvent être rattachés à l'hypertension sont essentiellement d'ordre neurologique. (GASSER à l'encontre d'autres auteurs leur attribue une importance spéciale dans cette maladie).

Les études immunologiques pratiquées par JAVETT (32) sont restées négatives (5 cas).

L'étude anatomique lorsqu'elle a pu être faite, décèle essentiellement une glomérulo-néphrose, comme l'a montré BOUISSOU (33). De l'étude de 43 néphroanémies, il ressort que l'on peut observer :

- des glomérulo-néphroses pures ou accompagnées de lésions vasculaires rénales
- des nécroses tubulaires (cas de GASSER)
- des lésions vasculaires généralisées rénales et extra-rénales, tableau anatomique qui se rapprocherait alors de celui qui est observé dans la maladie de Moschocowitz.

Son pronostic est essentiellement variable. Les 5 cas de GASSER se sont terminés par la mort. Ceux de JAVETT (5 cas) ont tous connus une rémission complète des phénomènes rénaux et hématologiques. ALLISSON a vu mourir 2 de ses malades, les 4 autres ayant guéri complètement.

Les causes de ces atteintes rénales et de leur retentissement hématologique ne sont pas connues ; certains pensent que les infections virales ou bactériennes joueraient un rôle prépondérant car un épisode infectieux (rhinopharyngé, intestinal ou autres) est fréquemment rencontré dans les antécédents immédiats (JAVETT). SHUMWAY cite à l'appui de cette assertion le cas de son malade guéri seulement après amygdalectomie, alors que la cortisone et les antibiotiques étaient restés inopérants.

Nous ne ferons qu'évoquer le mécanisme possible de cette maladie. GASSER l'attribue à un processus immunologique ou allergique où les drogues et les infections joueraient le rôle initial déclanchant. STEFANINI et DAMESHEK postulent de leur côté que les agents bactériens ou viraux en modifiant les éléments sanguins les rendent antigéniques et susceptibles alors de produire des anticorps dirigés contre eux. Ces mêmes agents bactériens ou vi-

raux, seraient responsables également des lésions rénales observées, produites aussi par des auto-anticorps.

Sur la place qu'occupe cette maladie, diverses opinions s'affrontent : ROYER et coll. pensent que les néphroanémies et microangiopathies thrombotiques (maladie de Moschcowitz) sont identiques.

La localisation serait chez l'enfant plus facilement rénale.

Pour d'autres (BOUISSOU 33) les arguments histologiques et cliniques militent en faveur de la distinction entre maladie de Gasser et maladie de Moschcowitz.

- la lésion primordiale de la première est une nécrose glomérulaire. Les lésions vasculaires y sont inconstantes.
- celle de la maladie de Moschcowitz est par contre essentiellement vasculaire.
- l'insuffisance rénale aiguë est primordiale dans les néphroanémies, exceptionnelle dans la maladie de Moschcowitz.

6 - LEUCEMIES et SARCOMES LYMPHOCYTAIRES

Une complication hémolytique s'y rencontre fréquemment : 15 p.cent des cas selon WINTROBE (64).

On note également avec une particulière fréquence l'association hémolyse-thrombopénie:

- 7 observations sur 37 leucémies et sarcomes pour KYLE-KIELY (50)
- 2 observations sur 13 leucémies lymphocytaires compliquées d'hémolyses pour VIDEBACK (51).

Ces formes dans les leucémies et sarcomes lymphocytaires s'accompagnent presque toujours d'anticorps antiérythrocytaires, les réactions

de Coombs sont donc positives.

Ces accidents d'hémolyse et de thrombopénies peuvent rétrocéder, réapparaître ou non ; ils ne sont qu'une complication momentanée de la maladie.

Nous ne nous étendrons pas sur les modalités de surveillance et de traitements qui sont exposés dans l'ouvrage de KYLE-KIELY (50).

Les autres leucémies ou sarcomes sont rarement sujets à ces complications. Cependant VIDEBACK a pu les noter dans 1 leucémie myéloïde chronique et une maladie de Hodgkin (51), celle-ci d'ailleurs a présenté la particularité notable de développer ces phénomènes hémolytiques et thrombopéniques au cours de la phase d'aplasie myéloïde de la maladie.

7 - PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE

Depuis que MOSCHCOWITZ en 1925 (38) décrit cette maladie qui porte son nom, plus de 140 cas ont été rapportés, et chaque année voit de nouvelles publications sur ce sujet (39 - 40 - 41 - 42 - 44).

Présentée ainsi la maladie ne semble pas rare ; la réalité est tout autre ; SILVERSTEIN l'a montré dans son exposé statistique (15).

Nous rappellerons brièvement que cette affection intéresse plus volontiers les adultes, mais une forme en a été décrite chez l'enfant.

Le diagnostic reposera sur :

I - La tétrade clinique de Moschcowitz

- maladie aiguë fébrile
- anémie hémolytique plus ou moins évidente, car l'ictère est parfois discret. Les hématies présentent une forme en triangle assez caractéristique par leur nombre particulièrement élevé ici, une poïkilocytose importante

- un purpura thrombopénique toujours intense avec plaquettes morphologiquement normales
- des manifestations neurologiques variées : désorientation, confusion, agitation sans systématisation.

2 - Les lésions anatomiques particulières :

- occlusion par une substance hyaline des artérioles et des capillaires de la moelle et des ganglions (ce qui peut permettre un diagnostic histologique ante mortem par une biopsie de ces organes).

Ces lésions vasculaires se rencontrent également dans le cerveau, le myocarde et le rein, mais plus rarement ; cette forme rénale de la maladie a été décrite sous le nom de microangiopathie thrombotique de Symmers à laquelle MATHIEU (43) a consacré une étude complète : maladie artério-capillaire du rein rattachée à la maladie de Moschcowitz.

3 - Les recherches immunologiques sont en général négatives. Ce n'est que 6 fois sur 140 que l'on a trouvé un test de Coombs positif.

4 - La maladie se termine toujours par la mort en quelques jours ou quelques semaines. Plus rarement on assiste à sa prolongation, sous l'effet de la corticothérapie ; évolution entrecoupée de rémissions incomplètes et de rechutes.

L'étiologie en est inconnue. On a signalé la survenue de cette maladie chez des sujets allergiques. Allergie peut-être induite par des infections bactériennes ou virales ?

Des recherches expérimentales ont tenté, sans succès d'ailleurs, d'en éclaircir la pathogénie.

- 1 - par la recherche d'une auto-immunisation (in.40)

- 2 - en étudiant les rapports qui existent entre certaines lésions rénales, l'anémie hémolytique et les thrombopénies (in.40)
- 3 - en reproduisant une réaction de Schwartzmann généralisée, par l'injection de toxine microbienne au Rat (BACHR - KLEMPERER - THOMAS - BRUNSON - PAPPAS (in.40))
- 4 - Maladie de l'adaptation ?

La place qu'occupe cette maladie dans la pathologie est un autre problème mal défini.

On a tendance actuellement à faire entrer la maladie de Moschcowitz dans le groupe des maladies dites du collagène.

8 - LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

On sait que les anomalies hématologiques sont fréquentes et variées au cours du L.E.D. (45).

L'anémie hémolytique s'y observe dans 3 à 10 p.cent des cas. Le fait est donc assez rare. LEE et DAVIS (in.46) la rencontrent dans 5 p.cent des cas. MICHAEL (in.46) dans 3 p.cent des cas sur une nomenclature de 111 L.E.D. VIDEBACK (46) trouve jusqu'à 40 p.cent des cas (10 obs. sur 24 L.E.D.).

La thrombopénie isolée semble plus fréquente dans l'ensemble des statistiques données.

- BACHR et KLEMPERER 15 %
- DAMESHEK 7,6 %
- SABATIER chez l'enfant jusqu'à 25 %

(les références sont chiffrées dans les ouvrages de DEBRAY (45) et LAZLO (47).

L'association des 2 anomalies est plus rare encore. VIDEBACK l'observe à 2 reprises sur ses 24 L.E.D. Ces manifestations hématologiques coïncident avec la présence d'anticorps

antiérythrocytaires et antiplaquettaires.
(le test de Coombs sera donc toujours positif).

Du point de vue clinique, rappelons sans sortir du cadre qui nous est imparti, que ces anomalies hématologiques présentent une valeur d'évolutivité certaine de la maladie surtout chez le sujet jeune et qu'ils viennent ainsi assombrir le pronostic (46).

Elles peuvent cependant être transitoires, régressives, sous l'effet de la thérapeutique, disparaissant parfois, réapparaissant le plus souvent au cours d'une nouvelle poussée.

- Le mécanisme de ces désordres au cours du L.E.D. reste hypothétique. Les intermédiaires immunologiques multiples observés dans cette maladie semblent jouer un rôle primordial, mais le lien qui peut unir cette dégénérescence du tissu conjonctif et la formation des anticorps échappe à toute explication véritable.

- Certains facteurs étiologiques ont été trouvés dans des L.E.D. mais il s'agit de faits isolés ; nous citerons :

- un lupus érythémateux hydralazinique (SIGUIER 48)
- un lupus avec une hémoculture positive au Streptocoque (LIAN-SIGUIER 49).

9 - CANCER - HEMOLYSE et THROMBOPENIES PERIPHERIQUES

Les ictères hémolytiques ont été observés depuis longtemps dans les tumeurs malignes : ROQUE 1909 (52) - TROISIER (53) - SEEMAN (54) CAROLI (55) - TOTTERMANN (56).

Plus récemment PARAF et DAUSSET (57) étudient 80 cas d'anémies hémolytiques survenues au cours de néoplasies diverses. Ces hémolyses, mis à part les leucoses et les sarcomes

appartiennent à :

- 8 cancers de l'estomac
- 3 tumeurs de l'ovaire
- 1 cancer de la prostate, etc...

Le cancer de l'estomac se trouve donc plus que tout autre, à l'origine de l'hémolyse. Viennent ensuite les tumeurs de l'ovaire et celles du pancréas (CAZAL 98).

Dans tous les cas de cancers viscéraux, où une recherche d'anticorps antiérythrocytaires fut effectuée, les résultats ont toujours été négatifs. (Dans les cancers de l'estomac, comme dans les autres).

Le purpura thrombopénique périphérique avec moelle, sinon riche en mégacaryocytes, du moins non aplasique est signalé dans le cancer, et il s'agit ici également de cancers de l'estomac, nous insistons sur le caractère normal ou riche de la moelle, car une aplasie métastatique susceptible de provoquer simplement une thrombopénie est fréquemment notée à la fin de l'évolution des cancers.

GILBAUD, FAVRE et DELLA SANTA (58) revoient 450 dossiers de ces cancers et colligent 25 observations où une numération des plaquettes a été entreprise. La répartition des résultats se résume :

- | | | |
|----------|--------------------------|----------------------------|
| - 18 cas | plaquettes entre 150.000 | |
| | | et 200.000 mm ³ |
| - 3 cas | " " | 50.000 |
| | | et 150.000 " |
| - 2 cas | " " | 4.300 |
| | | et 23.000 " |

L'observation de MOREL (59) offre l'intérêt particulier de décrire une hémogénie grave symptomatique d'un cancer de l'estomac. Hémogénie curable comme le fut le cancer après son exérèse : les plaquettes numérées sont à 10.000/mm³, mais cette thrombopénie importante

s'accompagne d'un myélogramme particulièrement riche en mégacaryoblastes et mégacaryocytes. Aucune cellule néoplasique n'y est observée. Ce cancer est donc bien responsable de ce déficit périphérique, car la réparation de la thrombopénie survient après la guérison du cancer. Malheureusement aucune étude immunologique n'a été pratiquée. La mise en évidence d'anticorps aurait pu fournir un argument explicatif de cette thrombopénie sanguine.

Le tableau est complété par les observations récentes de : VULTERINI et VALENTI (60) et de REINHARD et HARRINGTON (61) qui font état de la présence de thrombo-agglutinines dans des thrombopénies avec moelle riche mégacaryocytes, symptomatiques de cancer de l'estomac.

RUDIVIC publie en 1963 (99) l'observation d'un malade porteur d'un néoplasme gastrique connu, qui fait un épisode d'ictère hémolytique avec une moelle érythroblastique, mais déjà envahie par des cellules métastatiques. Les tests de Coombs sont négatifs, ce n'est que dans la phase terminale qu'un trouble grave de la thrombopoïèse apparaît (avec hémorragies multiples) alors que les centres myélo-formateurs sont totalement aplasiques.

Notre malade en somme représente le tableau complet d'un syndrome hémolytico-thrombopénique majeur, symptomatique d'un cancer gastrique particulièrement évolutif.

L'hémolyse et la thrombopénie coïncident au début avec une hyperplasie médullaire en érythroblastes et en mégacaryocytes. A la fin de son évolution l'aspect de cette moelle se transforme complètement en aplasie métastatique. Ainsi un syndrome qui paraît essentiellement sanguin périphérique d'abord se complique ensuite d'un déficit médullaire central très important. Rappelons ici que les recherches des anticorps anti-érythrocytaires

ou antiplaquettaires sont restées négatives.

Remarquons simplement enfin sans tenter aucune généralisation sur ces phénomènes immunologiques qu'aucun anticorps antiérythrocytaires n'a été noté dans les cancers gastriques à tendance hémolytique dans tous les cas où cette étude a été effectuée : 10 fois; mais que des thrombo-agglutinines, ont été rencontrées dans deux des cancers gastriques thrombopéniques sur les quatre observations rapportées sur ce sujet.

10 - HEMOLYSE - THROMBOPENIES - dues à des POISONS ou à des DROGUES

Il n'existe à notre connaissance dans la littérature aucune observation, rapportant à l'ingestion d'un toxique ou d'un médicament le déclenchement d'un syndrome hémolytico-thrombopénique.

Sur le plan théorique toutefois, la possibilité d'une telle éventualité ne saurait être a priori écartée.

En effet l'examen comparatif des listes de produits hémolysants (DACIE 16) et des substances thrombopéniantes (ACKROYD 17) (J. BERNARD 18) montre qu'un certain nombre d'entre eux appartiennent à ces deux listes ; c'est notamment le cas de la quinine, de la quinidine, de l'antazoline.

On peut donc penser a priori que de telles substances peuvent à l'occasion être responsables d'un syndrome hémolytico-thrombopénique et il serait peut-être intéressant d'étudier à cet égard un certain nombre de malades traités par ces substances. (Paludéens sous l'influence d'un traitement quininique par exemple).

Le mécanisme de cette éventuelle action pourrait être d'ordre immunologique selon l'interprétation donnée par ACKROYD à propos des purpuras thrombopéniques. Les hémolyses de ce type en pathologie humaine sont connues; elles ont été confirmées par des études expérimentales (HARRIS et DAUSSET) en ce qui concerne l'action hémolysante par hypersensibilisation de la quinine, de la quinidine et l'antazoline.

FORMES PRIMITIVES

-:-

1 - LE SYNDROME d'EVANS

représente l'association d'une anémie hémolytique et de purpura thrombopénique en apparence primitifs où les réactions immunologiques mettent en évidence des anticorps anti-érythrocytaires et antiplaquettaires.

EVANS en 1951 (3) dénombre dans un groupe de 13 patients atteints de maladies hématologiques diverses :

- 3 thrombopénies sans manifestations purpuriques
- 4 purpuras thrombopéniques et anémies hémolytiques associés
- 6 purpuras thrombopéniques sans anémies.

Ces 13 malades présentaient des tests de Coombs positifs. Aucune étiologie n'ayant été retrouvée, l'auteur attribue ces 4 hémolyses et thrombopénies associées à des phénomènes communs d'ordre immunologiques.

Depuis 1951 nombreux sont ceux qui complètent ce chapitre par des études cliniques ou immunologiques, nous l'avons vu (4 - 5 - 9 - 11 - 12). Nous nous bornerons à donner ici quelques précisions sur ce syndrome à la lumière du travail récent de SILVERSTEIN (15) qui en observe 6 cas. Maladie de l'adulte en général, elle a été observée chez l'enfant et le nourrisson (7 semaines - cas de GASSER et HOLLANDER (7)).

Du point de vue clinique, le purpura thrombopénique comme l'anémie hémolytique survient simultanément ou successivement, ils sont toujours nets, parfois intenses.

L'évolution habituellement subaiguë ou chronique est entrecoupée de rémissions parfois spontanées apparemment complètes et d'exacerbations.

Parallèlement à ces déficits érythrocytaires ou thrombocytaires, les anticorps présents à des titres variables toujours notables subissent les mêmes variations constatées à l'examen des éléments figurés. Les anticorps anti-érythrocytaires peuvent coexister avec les antithrombocytaires ou apparaître successivement. Il est rare qu'ils disparaissent totalement au cours des rémissions.

Le pronostic lointain sera réservé ; aucune guérison véritable n'a été constatée. La survie est en moyenne de quelques mois ; une fois sur 6 elle se prolonge sur une dizaine d'années.

Le traitement, à base de dérivés cortisoniques, apporte une amélioration.

2 - S'il est nécessaire au syndrome d'Evans de constater la présence d'auto-anticorps, la monographie des formes primitives d'hémolyse et de thrombopénie associées serait incomplète si nous ne citions quelques faits plus rares où ces mêmes désordres hématologiques ne s'accompagnent d'aucun anticorps décelable par les techniques actuelles.

Quelques observations de ce genre ont été rencontrées dans les services d'hématologie qui ne les ont pas toutes publiées.

Grâce à la présence ou à l'absence d'anticorps, certains auteurs actuels subdivisent

ces formes primitives. Est-ce bien fondé ?
La question reste posée, sa discussion n'entre pas dans le cadre de notre propos.

o

En somme :

- nous avons recherché dans la littérature les observations où apparaissent

des anémies hémolytiques et des purpuras thrombopéniques comme phénomènes patents majeurs ;

- ces faits sont rencontrés dans des éventualités très disparates bien difficiles à ordonner, ils sont simplement observés avec une particulière fréquence dans :

- les leucémies et sarcomes lymphocytaires
- les néphropathies
- les cirrhoses du foie.

- Nous avons indiqué au passage les maladies où des phénomènes immunologiques (des auto-anticorps) sont habituellement rencontrés, car leur recherche systématique doit faciliter le diagnostic de ces maladies, et donner une certaine explication à ces déficits complexes.

- Nous nous sommes limité :

Dans le cadre de l'Immunohématologie à signaler l'existence d'auto-anticorps apparus dans les maladies décrites, sachant que par ailleurs les isoanticorps des immunisations foeto-maternelles par exemple, soient susceptibles de provoquer, à côté de l'hémolyse habituelle, des thrombopénies avec hémorragie ; et dans le cadre de la pathologie générale à ne considérer que les maladies responsables de l'association hémolyse et thrombopénie confirmée sans chercher à étendre notre étude à

tous les cas exceptionnels ; comme celui de R. ANDRE et B. DREYFUS (95) maladie de Marchiafava Micheli qui présente au cours d'une crise hémolytique une thrombopénie extrême avec hémorragie, une hémolyse par déficit intrinsèque érythrocytaire peut-elle favoriser cette thrombopénie ? la liste que nous avons donnée peut certainement être encore complétée par d'autres faits très rares.

EXPRESSION HEMATOLOGIQUE DES META-
STASES CANCEREUSES AU NIVEAU
DE LA MOELLE OSSEUSE

-:-

La tendance ostéotrope des cancers épithé-
liaux et particulièrement de certains d'entre
eux (Prostate, Thyroïde, Sein, Estomac, bron-
che, Rein, Sympathoblastomes chez l'enfant)
est une notion classique dont les techniques
actuelles et spécialement l'étude histologique
de la moelle osseuse ne pourront que démontrer
la fréquence (100) (50 p.cent de l'ensemble
de ces cancers selon MOREL).

Notre étude sera basée sur les 3 éléments
fondamentaux de pratique courante.

1 - Cytologie et numération des éléments figu-
rés du sang périphérique par ponction veineuse,
complétée au besoin par des techniques plus
récentes de leucoconcentration par exemple.

2 - Cytologie de la moelle osseuse prélevée
au niveau du sternum ou dans d'autres os
myéloformateurs facilement accessibles. Il y
a parfois intérêt à multiplier ces prélèvements
chez le même malade ou à les renouveler après
un laps de temps suffisant. Les résultats con-
frontés peuvent donner d'utiles indications.

3 - Histologie de la moelle osseuse sur biop-
sie pratiquée en général dans le sternum ou
la crête iliaque, elle permet sur un matériel
suffisant l'étude du tissu lui-même.

Les données ainsi obtenues sont schématique-
ment rassemblées en états essentiels de ces

carcinomatoses à retentissement hématologique.

1 - L'état myélophtisique ou d'insuffisance médullaire, s'accompagne toujours d'un appauvrissement des éléments sanguins, c'est le type le plus significatif des modifications hématologiques des cancers à métastases osseuses suffisamment développées ; elles surviennent donc en général à la fin de l'évolution cancéreuse.

2 - Il est parfois précédé

d'un état d'irritation médullaire qui représente une prolifération cellulaire accrue dans les centres myéloformateurs ; il détermine à l'occasion une augmentation du nombre des éléments dans le sang circulant ; cet état est en fait rarement observé, il est inapparent et sans doute assez fugace.

3 - Un état de déficits périphériques en éléments coïncidant avec une moelle paradoxalement riche à côté de micrométastases oostéomédullaires. Ces anomalies très rarement constatées d'ailleurs surviennent soit d'emblée soit secondairement au cours des cancers. Ce sont en général des modifications passagères et régressives qui font suspecter l'existence d'un système de destruction périphérique des éléments sanguins (anticorps ou autres).

4 - Nous parlerons enfin brièvement des réactions complémentaires très rares qui peuvent s'observer au cours des néoplasies à métastases osseuses, ce sont :

- La métaplasie myéloïde
- Les réactions pseudoleucémiques.

Elles font leur apparition à un moment ou l'autre de l'évolution d'un cancer métastatique. Ces modifications apparues sont irréversibles, elles évoluent comme la maladie hématologique qu'elles rappellent.

I - L'état myélophthisique ou d'insuffisance médullaire

Son tableau hématologique est le plus significatif des cancers à métastases ostéo-médullaires en ce sens que :

L'hémogramme permet de suspecter un cancer chez un malade dont l'examen clinique s'accorde avec cette éventualité.

Le myélogramme confirme parfois l'existence de ces métastases en montrant des cellules cancéreuses.

L'histologie met plus facilement en évidence ces métastases. Elle peut orienter le diagnostic de la tumeur primitive et faciliter sa recherche.

o

L'hémogramme manifeste en effet :

- soit une myéloérythroblastose classique et assez caractéristique
- soit une pancytopénie.

1 - La Myéloérythroblastose décrite d'abord par CLERC, mise en évidence surtout par MALLARME (97) et CHRISTOL (70) est maintenant bien connue à la suite des travaux récents d'AUZEPY (72), WINTROBE (64), WEST (63), SHEN-SHU-CHU (62), MURATORE (65), DUSTIN (68).

- L'érythroblastose rencontrée est essentielle, constante, souvent élevée : 50 à 200 p.cent des leucocytes, 3.000 à 20.000 mm³; les érythroblastes dénombrés sont représentés par des formes normales, rarement basophiles, en général polychromatophiles ou orthochromatiques. La constatation d'une forte érythroblastose chez un sujet d'un certain âge doit faire rechercher un cancer à métastases osseuses.

- La leucocytose - 6.000 à 15.000 mm³, avec myélémie modérée (6 à 10 p.cent des leucocytes) CHRISTOL (70). Elle n'est jamais très élevée, et s'accompagne parfois de quelques myéloblastes normaux.

Cette myéloérythroblastose s'accompagne :
- d'une anémie fréquente mais non obligatoire. (METZGER-LEVY 73); elle est importante, normochrome : les érythrocytes en général peu modifiés ; le nombre des réticulocytes diminué.

- d'une thrombopénie habituellement nette; ce déficit peut s'accompagner lorsqu'il est notable de purpura et de troubles de la coagulation. La morphologie plaquettaire n'est pas modifiée.

2 - Le retentissement périphérique de la Pan-cytogénie carcinomateuse n'a pas de caractères particuliers ; l'anémie normochrome, la leucopénie, la thrombopénie apparues d'emblée sont peu significatives de l'étiologie carcinomateuse. Leur apparition, secondaire à une myéloérythroblastose est par contre beaucoup plus évocatrice.

°°°

Cet hémogramme orienté invite à poursuivre l'investigation des centres myéloformateurs par un myelo ramme. Les indications fournies par la facilité ou la difficulté de la ponction de l'os seront retenues ; elle sera très facile dans une zone ostéolytique ; très difficile, voire impossible, dans une région de condensation périostée.

L'observation des étalements de moelle sera systématiquement conduite vers la recherche des cellules cancéreuses. Les lames sont regardées au faible grossissement d'abord sans oublier les bords et la queue de l'étalement.

Cet examen permettra de préciser :

1 - l'aspect typique des cellules cancéreuses en placards (de 8 ou 10 éléments) de même type mais étrangers à la moelle osseuse normale ; chaque cellule présente un stade de maturation différent avec les anomalies nucléocytoplasmiques habituelles des cellules tumorales. Il est rarement possible d'évoquer la nature de la tumeur primitive, car les cellules ont perdu tout caractère de différenciation, "elles se banalisent" (MARCHAL 66-67).

Le placard de cellules métastatiques se présente parfois entouré d'un halo érythroblastique ; cet aspect est très difficile à caractériser lorsque la moelle est riche en érythroblastes.

Les éléments habituels de la moelle osseuse sont dans l'ensemble en nombre diminué, plus ou moins remplacés par des cellules lymphoplasmocytaires ; on constate assez souvent un nombre relativement élevé (60 p.cent) d'érythroblastes dans ces moelles métastatiques.

2 - L'aspect, plus rarement observé, des cellules néoplasiques uniformément réparties sur les étalements, qu'il ne faut pas confondre alors avec des cellules leucosiques.

3 - L'aspect le plus fréquemment rencontré d'une moelle désertique qui ne diffère en rien d'une image d'aplasie myéloïde. On note volontiers une réaction hystio-plasmocytaire plus importante ici ; les cellules néoplasiques ne sont pas mises en évidence sur ces étalements ; il y a lieu soit de répéter ce prélèvement ou plus simplement d'effectuer une biopsie osseuse celle-ci d'ailleurs est toujours indiquée dans les aplasies myéloïdes.

L'histologie d'un fragment osseux matérialise la réduction du tissu myéloformateur en face de métastases actives qu'il est plus facile de remarquer par cette technique.

Anatomiquement, selon un schéma emprunté à CHRISTOL (70) et à CLAY (71) on observe :

1 - Soit l'aspect de micrométastases disséminées au sein d'un os peu modifié où persistent encore des zones de tissu normal ; la réticuline est encore normale ; la fibrose n'a pas encore fait son apparition.

2 - Soit l'aspect de métastases massives qui remplacent totalement la moelle osseuse. Ces nappes de cellules tumorales peuvent prendre alors la disposition caractéristique de la tumeur primitive. Leur architecture d'ensemble et leur organisation donnent une idée du caractère évolutif de la métastase.

3 - Soit l'aspect de myélofibrose métastatique au sein d'un tissu fibreux, quelques foyers de cellules néoplasiques disséminés dans une moelle par ailleurs désertique.

4 - Soit l'aspect d'ostéomyélosclérose avec épaississement des trabécules osseuses par apparition d'os néo-formé. Les cavités intertrabéculaires sont remplies de tissu fibreux. Il est rarement possible de rencontrer quelques foyers métastatiques. Cet aspect est rarement observé.

° ° °

II - L'état irritatif témoigne de la réaction médullaire à l'agression néoplasique ; son schéma peut se résumer ainsi : moelle riche et polycytose périphérique.

Ce schéma est en réalité rarement observé complètement, car la polycytose périphérique

décrite par LEVRAT et MOREL (59) existe sans doute, mais de façon si fugace, si transitoire, qu'elle passe le plus souvent inaperçue.

On a décrit cependant dans certains cancers à métastases osseuses :

- Soit une polyglobulie isolée dans un cas de cancer de l'estomac (LEIBETSEDER) (69) nous rappelons pour mémoire les polyglobulies que certains cancers du rein sont susceptibles de réaliser, mais elles relèvent le plus souvent d'un mécanisme différent qui n'est pas toujours lié à des métastases osseuses.

- Soit une Eosinophilie particulière à des cancers de l'intestin. Les leucocytes étant par ailleurs normaux.

- Soit une Thrombocytose dans le cancer de l'estomac qui atteint le chiffre de 500.000 mm³ (observations de MOREL et LEGAY).

o

A ces anomalies périphériques occasionnelles, correspondent mais de façon plus régulière, des modifications médullaires spéciales :

- C'est l'hyperplasie érythroblastique, que l'on observe le plus souvent, généralement modérée, aux environs de 40 p.cent elle atteint parfois 60 p.cent des éléments dénombrés. Un examen anatomique confirme le fait en montrant des coupes de moelle aux espaces comblés d'érythroblastes normaux.

- Une hyperplasie plasmocytaire (STAGER, MARCHAL 66 - MALLET 67) atteint en général le chiffre de 4 - 6 et même 10 p.cent des éléments. Les plasmocytes sont toujours normaux; leur protoplasme reste basophile sans aucune inclusion.

- Une mégacaryocytose a été signalée par certains (MORRIS-MORRISSON entre autres LEVRAT

59 - DUSTIN 68) avec un pourcentage important de cellules jeunes à noyau nucléolé hyperchromasique, sans anomalies de maturation.

°°

III - Dans les déficits périphériques avec moelle osseuse riche d'origine métastatique, on a pu rencontrer :

- 1 - des anémies hémolytiques
- 2 - des purpuras thrombopéniques
- 3 - des leucopénies ?
- 4 - une forme associée.

°

1 - Les anémies hémolytiques cancéreuses se rencontrent volontiers dans les Cancers de l'estomac, nous l'avons vu, l'hémolyse apparaît alors après l'invasion métastatique (CAZAL 75).

Le tableau hématologique est celui que l'on rencontre dans toute anémie hémolytique avec ces remarques particulières :

- que l'anémie est intense (au-dessous de 2.000.000 mm³) et brutalement installée ; elle est légèrement hyperchrome (la valeur globulaire se situe alors entre 1,05 et 1,1). Cette anémie résiste aux transfusions répétées.
- que les érythrocytes sont très déformés, polychromatophiles. Ces malformations s'accompagnent d'une réticulocytose absolue notable, d'une érythroblastose variable (10 à 15 p.cent des éléments dénombrés) où les formes basophiles immatures ne sont pas exceptionnelles.
- que les leucocytes sont peu ou pas modifiés ; seule une légère myélémie peut apparaître (3 p.cent des éléments par exemple).

- que cette anémie profonde fait contraste avec une moelle osseuse riche et érythroblastique (80 p.cent des éléments) ; les formes jeunes y sont nombreuses fréquemment en mitose, ou présentant des irrégularités nucléocytoplasmiques.

- Les cellules néoplasiques sont très difficiles à repérer au milieu de cette prolifération cellulaire.

- L'étude anatomique de cet état médullaire n'est pas bien précisée. L'aspect histologique est polymorphe, variable suivant le lieu du prélèvement. Elle a l'intérêt de mettre plus facilement en évidence les métastases osseuses.

- L'hémolyse sera confirmée par les techniques habituelles de recherche des pigments sanguins, urinaires et fécaux ; son étude sera complétée par la recherche des anticorps, le plus souvent négative dans les cancers viscéraux et par certaines techniques plus récentes, telle la durée de vie des hématies marquées transfusées.

o

Une thrombopénie périphérique avec moelle métastatique riche en mégacaryocytes est notée 3 fois dans la littérature que nous avons interrogée : il s'agit toujours de cancers de l'estomac.

- Le cas de LEVRAT et MOREL (59) : thrombopénie sanguine et mégacaryocytose médullaire symptomatiques d'un cancer gastrique. Certes la présence de métastases osseuses ne saurait y être affirmée puisqu'aussi bien l'exérèse de la tumeur gastrique apporte la guérison de la thrombopénie et du cancer lui-même ceci prouve du moins que le cancer était bien la cause de la thrombopénie.

- Le cas plus significatif, dans notre étude, de VULTERINI-VALENTI (60).

La thrombopénie périphérique symptomatique d'un cancer gastrique, s'accompagne d'anticorps anti-plaquettaires, et d'une moelle métastatique, celle-ci présente un aspect histologique variable ; certaines zones sont riches en mégacaryocytes dépourvues de cytoplasme, ou n'ayant aucune tendance à la thrombopoïèse ; d'autres zones sont aplasiques, en état de fibrose avancée, avec des cellules métastatiques dans la lumière des vaisseaux.

- Le cas de HARRINGTON (61) se rapproche du précédent en ce sens que la moelle métastatique, renferme un nombre normal de mégacaryocytes, alors que la thrombopénie sanguine liée à des thrombo.agglutinines survient au cours de l'évolution d'un néoplasme gastrique.

o

Nous avons cherché à savoir si une leucopénie sanguine avec myélocytose médullaire avait été signalée dans les cancers à métastases ostéo-médullaires, nous n'avons trouvé aucune publication de cet ordre ; les constatations faites à propos des déficits périphériques en thrombocytes et érythrocytes ne semblent pas pouvoir être appliquées aux leucocytes, actuellement.

o

Les formes associant simultanément ou successivement des déficits sanguins intéressant deux lignées peuvent se rencontrer ; notre observation vient illustrer cette possibilité avec :

une anémie hémolytique et un purpura thrombopénique au cours d'un carcinome de la petite courbure de l'estomac compliqué de métastases multiples.

o°o

IV - Au titre de la répercussion des métastases osseuses sur les autres organes hématopoïétiques, nous ne ferons que citer la possibilité :

- de métaplasie myéloïde dans la rate ou le foie avec son syndrome hématologique particulier.
- de syndromes pseudoleucémiques
 - avec prolifération lymphoïde (BOUSSER - MATHE 95)
 - avec prolifération myéloblastique (FLEISCHER 74).

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE DU SYNDROME HEMOLYTICO-THROMBOPENIQUE NEOPLASIQUE

-:-

Les éléments étiopathogéniques proposés dans ce chapitre comme essai d'explication des phénomènes hémolytiques et thrombopéniques observés dans le cancer, sont tirés des études faites à propos de l'anémie des cancers : car jusqu'alors les travaux ont porté essentiellement sur les déficits érythrocytaires, alors que les thrombopénies cancéreuses n'ont pas fait l'objet à notre connaissance, de travaux importants.

Il semble que l'on soit autorisé à appliquer aux thrombopénies, l'influence des facteurs intéressant les anémies, car l'association clinique anémie et thrombopénie ne saurait être le simple fait du hasard. C'est ainsi que l'on peut noter avec l'aide de notre observation :

- Dans un 1er stade :

Une thrombopénie avec moelle riche en mégacaryocytes, une anémie hémolytique avec érythroblastose médullaire, thrombopénie et anémie hémolytique périphériques qui laissent supposer l'existence d'un système de destruction des éléments correspondants, système qui n'a pu être mis en évidence ici, car les recherches des anticorps en particulier sont toujours restées négatives.

- Dans un 2e stade apparaît :

L'insuffisance médullaire prédominante avec son tableau hématologique de myéloérythroblastose.

Ces deux stades, il faut le dire, sont en réalité plus intriqués : la myéloérythroblastose constatée très tôt s'est amplifiée ; l'hémolyse de son côté a persisté jusqu'à la fin de la maladie.

o

Pour tenter une explication de ce désordre hématologique, il y a lieu de faire un bilan.

1 - De la production des éléments dans les centres myéloformateurs, c'est-à-dire d'estimer l'activité de la moelle carcinomateuse.

2 - De la destruction des éléments. Cette destruction peut

- se situer dans le tissu splénique du cancéreux qui peut être testé à cet égard.

- être la conséquence des modifications des éléments sanguins chez les cancéreux, modifications créées : soit par l'apparition de systèmes lytiques plasmatique (immunologique ou autres) ; soit parce que les éléments eux-mêmes formés dans une moelle carcinomateuse sont constitutionnellement anormaux.

- ces modifications enfin pourraient être liées à des lésions vasculaires néoplasiques ?

o

I - La diminution de la valeur fonctionnelle d'une moelle osseuse ou insuffisance médullaire, est une notion que les auteurs américains MILLER (77), puis MOORE (78) et Robert B. ROSEN (79) ont mis en évidence par une évaluation de l'érythropoïèse à l'aide des radio éléments.

L'école de Jean BERNARD avec NAJEAN (80), reprenant cette étude et la complétant a confirmé la valeur de ces techniques.

La moelle métastatique représente un exemple d'insuffisance médullaire. Celle-ci est absolue lorsque les métastases sont suffisamment étendues pour réduire le volume de moelle active ; elle explique de façon simple l'anémie, la thrombopénie des néoplasmes à tendance téotrope, à la fin de leur évolution, et en particulier chez le sujet jeune dont la moelle est plus active.

Une insuffisance relative représente l'impossibilité qu'a le tissu médullaire de compenser des pertes périphériques plus ou moins accrues, pertes qu'une moelle normale serait en mesure de réparer facilement.

La valeur fonctionnelle d'une moelle et l'appréciation de son volume global actif, sont difficiles à chiffrer. Théoriquement le chiffre de la réticulocytose exprimée en valeur absolue (81) en permettrait la mesure. Le coefficient de régénération que l'on peut en tirer par le rapport nombre des réticulocytes par mm³, au nombre d'hématies par mm³ à un caractère excessif illusoire.

Ce sont en fait les méthodes isotopiques qui ont permis, à partir des valeurs du renouvellement du Fer plasmatique, de la durée de vie des hématies marquées, et des relations qui en sont dérivées, d'estimer l'érythropoïèse médullaire (82).

NAJEAN (80) a appliqué ces techniques à l'étude de la moelle osseuse au cours de quelques cancers épithéliaux (3 cancers du sein et 1 cancer de la prostate) 2 de ces cancers présentent des métastases osseuses histologiquement constatées. Il chiffre respectivement, à l'aide de calculs qui sont propres à cet auteur, la production médullaire de ces cancéreux à 1,4 - 1,5 - 1,8 alors que la production de compensation aurait dû être de 1,7 - 2,3 - 3,7. De plus, chez ces mêmes malades, la durée de vie des hématies marquées auto-

transfusées se trouve raccourcie à 27 - 21 et 16 jours (normale 120 jours). Ces données dans ces 3 cas mettent bien en évidence une insuffisance médullaire relative face à une destruction périphérique surajoutée.

HYMAN et HARVEY (91) dans une première série de 38 cancers généralisés avec anémies se bornent à apprécier, grâce au coefficient d'utilisation du Fer radio-actif le métabolisme de cet élément chez ces malades ; et ils le trouvent en général diminué à 56 p.cent alors que normalement le coefficient se situe aux environs de 90 p.cent.

Selon HARVEY ces expériences permettent seulement d'écarter l'hypothèse d'une action toxique directe des métastases cancéreuses sur le tissu médullaire, elles laissent supposer que ce métabolisme diminué est lié à une activité médullaire amoindrie.

HYMAN G. (83) reprenant d'autres études isotopiques chez 45 patients cancéreux divers et anémiques, s'attache alors à chiffrer cette érythropoïèse médullaire ; il s'aperçoit que l'insuffisance médullaire, si on peut la mettre réellement en évidence chez quelques malades, est en fait inexistante chez le plus grand nombre. Nous voyons donc que cette déficience érythropoïétique n'est pas constamment en cause pour expliquer les perturbations hématologiques des cancers à métastases osseuses ; il semble bien qu'il soit nécessaire pour l'objectiver qu'un autre déficit, périphérique en particulier lui soit associé, comme l'ont montré les expériences de NAJEAN en apportant la preuve de cette déficience relative de la moelle osseuse.

II - Le rôle de la Rate dans les déficits hématologiques des cancéreux doit être estimé spécialement.

- Les fonctions d'une rate normale sont encore mal précisées, on sait qu'elle intervient dans la destruction des érythrocytes vieilliss.

- C'est une notion maintenant classique que la pathologie splénique fasse mention de déficits sanguins divers. Des études expérimentales ont tenté de reproduire ces phénomènes. (PALMER 1953) - GIBLETT (1956) - (84) -

HO and KASS, par des injections intraspléniques ou des enrobements de la rate avec la méthyl cellulose, obtiennent seulement dans quelques cas un déficit érythrocytaire ou plaquettaire.

Les Isotopes nous ont appris là aussi à la suite des travaux d'HARRIS, de JANDL J. (85) de HUGHES JONES (86), SCHLOESSER L.L. (87) qu'une rate hypertrophiée ou non était capable de retenir plus de 45 minutes des hématies marquées (normalement les hématies restent moins de 3 minutes dans le tissu splénique). Cette séquestration des éléments favorise leur destruction par une fragilisation acquise au cours de ce long séjour.

- ULMANN (88) à l'aide de techniques semblables, teste la rate de 38 cancéreux et en particulier celle de 3 malades (2 cancers du sein, et 1 cancer du poumon) qui présentent simultanément une anémie hémolytique. Le Test de séquestration des hématies marquées chez ces 3 patients est nettement positif (2,5 au bout de 10 jours - chiffre normal : 0,8/10 jours).

La durée de vie des érythrocytes est également très diminuée.

- Des remarques analogues ont été faites par GELLHORN A. et HYMAN G. (89) à propos d'anémies hémolytiques cancéreuses.

Le rôle de la rate semble donc bien établi vis-à-vis des érythropénies du moins, il y a lieu de souligner que ce phénomène de séques-

tration splénique s'observe particulièrement lorsqu'un déficit supplémentaire, hémolytique, intervient. Nous allons aborder ces facteurs d'importance périphérique.

III - Facteurs périphériques susceptibles de jouer un rôle dans les déficits hématologiques des cancéreux.

- l'hémolyse d'abord.
- modifications constitutionnelles des hématies.
- la thrombopénie périphérique.
- modifications vasculaires peut-être comme dans d'autres associations hémolyses et thrombopénies.

1 - L'HEMOLYSE

Depuis que WEILL (1907) et GROSS en 1947 ont montré l'existence d'un facteur hémolytique direct dans des extraits de cancers du rein, du sein, d'estomac, de sarcomes divers, les expériences se sont multipliées pour le mettre en évidence.

HYMAN (90) en utilisant la technique d'ASHBY démontre que la durée de vie des hématies chez les cancéreux est raccourcie 12 fois sur 13 patients testés. Proportion considérable.

Le même auteur (91) avec d'autres techniques, isotopiques cette fois, utilisées sur un plus grand nombre de sujets, constate que :

- les hématies de 23 cancéreux divers transfusées à 53 volontaires normaux ont une durée de vie normale 15 fois, une durée de vie légèrement raccourcie 8 fois (ce raccourcissement peut être dû aux manipulations subies par les hématies).

- par contre les hématies de sujets normaux transfusées à ces mêmes cancéreux ont toutes

une durée de vie raccourcie, modérément à considérablement.

Ces expériences accréditent de façon indiscutable l'existence d'un système hémolytique plasmatique et réduisent d'autant celle des déficits constitutionnels des hématies des cancéreux.

La nature de ce système hémolytique n'est pas encore élucidée. La mise en évidence d'anticorps, exploration qui doit être faite systématiquement, reste l'exception dans les cancers viscéraux nous l'avons vu et on ne peut actuellement trouver là l'explication de l'hémolyse.

o

2 - Si les déficits constitutionnels des hématies dans des cancers paraissent moins fréquents, moins nets, ils existent cependant comme l'ont montré :

- HYMAN (83) lui-même à la suite de ses plus récentes études sur 103 cancéreux. Le système hémolytique est bien retrouvé comme auparavant, mais 7 tests ont été significatifs dans la recherche d'une anomalie constitutionnelle.

- RAYMOND et SHEETS (92) ont reconnu les faits par d'autres techniques. Ils irradient par rayons X des hématies marquées, et mesurent ensuite leur durée de vie. Les hématies de sujets normaux ne manifestent aucune sensibilité à l'irradiation. Par contre 3 néoplasies du col sans anémie au départ montrent une destruction accélérée de leurs hématies, après une radiothérapie de 10 jours - 4 autres patients ont montré le même phénomène.

- ULMAN et HYMAN (93) estiment par l'étude de la glycolyse érythrocytaire, le métabolisme interne de ces éléments sur 45 patients - Les 2/3 ont montré une glycolyse nettement aug-

mentée, cette glycolyse est en général d'autant plus augmentée que la durée de vie des hématies est plus courte - 1 fois, la glycolyse est normale, la durée de vie l'est également.

o

3 - Les modifications des thrombocytes demeurent expérimentalement problématiques - aucune donnée solide n'est rapportée. Lorsque les techniques immunologiques mettent en évidence des anticorps antiplaquettaires c'est une explication sans doute accessoire de ces déficits, mais ces faits sont encore très fragmentaires.

o

4 - Peut-on penser que des lésions vasculaires soient capables dans des cancers à métastases osseuses de provoquer comme dans d'autres affections des déficits complexes en érythrocytes et en plaquettes ?

- Expérimentalement, au cours de phénomènes de Schwartzman, généralisé (précipitation après agression d'une substance fibrinoïde intra-capillaire avec réaction pariétale concomitante) des thrombopénies ont été observées.

- Cliniquement une anémie hémolytique de Marchiafava-Micheli (CROSBY 94) particulièrement riche en manifestations vasculaires variées, s'accompagne parfois de thrombopénie par consommation excessive de plaquettes. Ces manifestations vasculaires avec retentissement pariétal entretenu par une coagulation plaquettaire, sont directement liées à une hypercoagulabilité due à l'hémolyse elle-même (ANDRE 95 - MAC-KELLAR et DACIE 93).

Tout ceci reste en carcinologie purement hypothétique, car aucune lésion anatomique vasculaire n'a été constamment retrouvée dans un

cancer à retentissement hématologique.

o

En somme pour expliquer un déficit complexe (comme celui que nous avons observé), un facteur pathogénique n'intervient jamais seul, il faut un ensemble de lésions concomitantes qui englobent :

- un déficit médullaire.
- toujours associé à un système de destruction périphérique qui sera plus spécialement, splénique dans certains cas, plasmatique ou corpusculaire dans d'autres.

Ainsi en tenant compte de ce que nous venons d'exposer, et des observations anatomiques, relatées par ailleurs, nous pourrions dresser un schéma d'ensemble simplifié.

L'hémolyse est très fréquente au cours des cancers ; la moelle plus ou moins lésée par des métastases aurait besoin de tous ses espaces disponibles pour compenser ce déficit. La réaction érythroblastique enregistrée, d'autant plus intense que l'agression périphérique l'est aussi, viendrait entraver par compétition locale ou métabolique, la formation des thrombocytes, même si un système de destruction périphérique de ces éléments n'était pas surajoutée.

LA DISCUSSION DIAGNOSTIC SUSCITEE PAR NOTRE
OBSERVATION PEUT ILLUSTRER L'ENSEMBLE DE CES
DONNEES THEORIQUES

-:-

Lorsqu'une hémolyse et une thrombopénie surviennent simultanément ou successivement à bref intervalle à quoi penser ?

1 - aux causes fréquentes du déficit qui seront systématiquement discutées et vérifiées.

- affections hépatiques : cirrhoses.
- leucémies lymphocytaires et lymphosarcomes.
- infections prises dans leur sens le plus large, celles en particulier qui intéressent le système ganglionnaire et splénique.

2 - Les recherches immunologiques (Test de Coombs etc..) constituent la placue tournante du diagnostic.

Ils sont positifs :

- dans les maladies malignes de système :
 - leucémies lymphocytaires, lymphosarcomes
 - lupus érythémateux disséminé
 - syndrome d'Evans lorsque les autres éventualités ont été débattues.

Ils sont négatifs ailleurs en principe.

3 - Le leucogramme permettra parfois une orientation de diagnostic :

- une lymphocytose modérée avec mononucléose et cellules lymphoïdes jeunes à tendance plasmocytaire : mononucléose infectieuse ou affection virale.
- une lymphocytose importante à lymphocytes de

même type : et moelle métaplasique : leucose lymphoïde.

- leucocytose modérée avec myélémie (6 à 15 p.cent) et érythroblastose, il y a lieu de penser à un cancer viscéral, et plus particulièrement au cancer de l'estomac.

4 - La survenue de tels désordres chez l'enfant doit faire rechercher une néphropathie.

L'examen des fonctions rénales s'impose chez l'enfant comme elle s'imposerait chez l'adulte lorsque le syndrome ne fait pas sa preuve par ailleurs. Elle servira à étayer le diagnostic des :

- néphroanémies
- de la maladie de Moschcowitz.

5 - En dehors de ces étiologies l'interrogatoire seul permettra de suspecter les plus rares ; celles qui par ailleurs n'offrent pas de symptômes cliniques et biologiques particuliers.

o

C'est ce que nous avons relaté à propos de notre cas :

L'examen clinique, l'interrogatoire, les épreuves hématologiques ont éliminé :

- une affection hépatique
- une affection splénique
- une infection (à perfringens entre autres).

Les tests immunologiques résolument négatifs, permettaient d'écarter :

- un lymphosarcome
- un lupus érythémateux (Le L.E. phénomène est absent).

o

Ont été soulevés alors les problèmes.

du purpura de Moschcowitz puisqu'une note rénale (azotémie 1,40 g) des troubles nerveux erratiques s'ajoutent au tableau clinique, mais :

les symptômes eux-mêmes peuvent prêter à discussion ; l'azotémie est due en partie à une polykystose rénale, les troubles nerveux à une hémorragie méningée.

Un syndrome primitif sans anticorps comme on en connaît quelques observations.

o

Pouvaient être évoqués :

- le diagnostic de sarcome lymphoïde de la région gastrique, duodéno pancréatique devant la violence du symptôme chez le sujet jeune, en raison de la transformation de l'ictère hémolytique en ictère rétentionnel. Ce symptôme n'a pas été assez discuté, il n'a jamais été intégré dans l'ensemble symptomatique observé ; il aurait pu guider la discussion vers une possible atteinte maligne d'un système.

Il faut bien reconnaître que l'erreur diagnostique pouvait difficilement être évitée.

- car les faits patents majeurs telle la masse latéro-utérine droite était plus susceptible de conduire à une autre erreur.

- l'évolution ictérique rétentionnelle n'était qu'un fait terminal.

- Certes l'érythroblastose avec myélémie peut se voir dans une quelconque anémie hémolytique ; la transformation médullaire rapide mais non brutale d'hyperplasique en aplasique peut également appartenir à une hémolyse.

Ces modalités atypiques devaient toutefois

conduire à l'indication d'une biopsie médullaire, celle-ci aurait sans doute apporté, la clef du diagnostic, et on ne peut que regretter l'emploi encore restreint de cette technique à l'étude de tout syndrome hématologique atypique.

CONCLUSIONS

-:-

I - Une observation privilégiée met en évidence chez une jeune femme atteinte d'un cancer latent de la petite courbure de l'estomac, avec métastases multiples, et spécialement micrométastases osseuses, un syndrome hémato-logique révélateur caractérisé par l'éclosion brutale et dramatique d'un purpura thrombo-pénique et d'une anémie hémolytique, d'évolution rapidement mortelle.

II - Parmi les étiologies actuellement connues de ce syndrome hémolytico-thrombopénique, une dizaine au total, les leucémies et sarcomes lymphocytaires, les néphro-anémies, les cirrhoses du foie, semblent être au premier rang ; les cancers glandulaires n'y avaient pas jusqu'alors leur place.

III - Ce qui est significatif du retentissement hématologique des métastases osseuses des cancers en général :

- C'est la réaction myéloérythroblastique sanguine, myélocytose modérée, érythroblastose plus importante.

- Cette réaction périphérique coïncide avec un aspect cytologique de la moelle :

variable d'une zone à l'autre du tissu exploré, hyperplasie sternale et aplasie iliaque par exemple ;

variable aussi suivant le moment de l'observation, l'évolution permettant souvent de constater le passage de l'hyperplasie à l'aplasie carcinomateuse irréversible.

- Cet aspect changeant du tissu médullaire est plus aisément constaté par un examen histologique qui présente en outre l'avantage de mettre plus facilement en évidence les métastases osseuses.

- Cette réaction hématologique, soulignée pourtant depuis CLERC et MALLARME, semble rester volontiers ignorée des cliniciens, mais son existence mérite de faire évoquer, parmi d'autres, une étiologie néoplasique. Elle était présente initialement dans l'observation rapportée, et constituait le seul symptôme susceptible d'orienter le diagnostic.

IV - L'association hémolyse-thrombopénie périphérique représente par contre un retentissement hématologique très exceptionnel de ces cancers, et le premier cas, à notre connaissance en est ici rapporté.

Le mécanisme de ces associations n'est pas pleinement élucidé, deux ordres de faits semblent se dégager :

- d'une part des modifications reconnues de la moelle osseuse, frappée d'hypoplasie fonctionnelle au moins relative ;
- d'autre part, l'existence d'un éventuel système de destruction périphérique dirigé contre hématies et plaquettes.

Dans ce système les notions d'anticorps, d'hypersplénisme prennent place avec vraisemblance pour certaines étiologies, elles sont beaucoup plus incertaines en ce qui con-

cerne les cancers, et notre observation en particulier.

V - Dans un but volontairement pratique nous avons cru devoir réunir et souligner :

- les étiologies les plus fréquentes du syndrome hémolytico-thrombopénique.
- les notions de présence ou d'absence d'auto-anticorps avec les conséquences étiologiques susceptibles de s'y rattacher.

C'est ainsi que ces anticorps sont habituellement rencontrés dans les maladies malignes de systèmes : les leucoses et sarcomes lymphocytaires, les lupus érythémateux disséminés ; ils sont par contre absents dans les néoplasies viscérales

- les modifications hématologiques constatées par l'hémogramme et le myélogramme.

L'utilisation de ces données devrait faciliter le diagnostic étiologique de ce syndrome qui s'enrichit avec notre observation d'une cause jusqu'alors non signalée, le cancer glandulaire de la petite courbure gastrique.

--

Le Vu :
Le Président :
Signé : J. BERNARD

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- (1) STEFANINI M. et DAMESHEK W.
Idiopathic thrombocytopenic purpura.
a Challenge Lancet 265 - 209-212 1953.
- (2) DAUSSET J.
Immunohématologie biologique et clinique.
Ed. Méd. Flammarion Paris 1956.
- (3) EVANS R.S., TAKAHASHI K., DUANE R.T.,
PAYNE R., HIU C.K.
Primary thrombocytopenic purpura and
acquired hemolytic amenia. Evidence for
a common etiology.
Arch. Int. Méd. 87 48-65 1951.
- (4) HARRINGTON W.J.
The clinical Significance of antibodies
for platelets.
Le sang 25 713-725 1954.
- (5) BOUSSER J., CHRISTOL D., DAUSSET J.
Episode érythroblastopénique prolongé
ayant marqué le début d'une anémie hé-
molytique chronique avec auto-anticorps.
Le sang 26 - 804-810 1955.
- (6) STEFANINI M.
Studies on platelets - XIII
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Immunologic aspects.
Le sang 26 83-112 1955.
- (7) GASSER C., HOLLANDER
Revue d'hématologie tome 6 n°3, p.316
1951.

- (8) STRANSKY Eugène - and CELDRON
Refractory thrombocytopenic purpura.
Acta Med. Philippina 11 - 773-782
july-sept. 1954.
- (9) STRICKNEY J.M. and HANLON
Anémie hémolytique acquise.
Méd. clin. North America p.1015 -1024
july 1956.
- (10) GELLI GIAMPAOLO et GENTILI AUGUSTO
Anémie hémolytique acquise auto-immune
et syndromes associés chez l'enfant.
Minerva Pediatrica 9 - 1088-1098
13 oct. 1957.
- (11) HARRIS JONES J.M. and Coll.
Hoemolytic anemia following thrombocyto-
penic purpura.
Brit. Méd. Jour. 1 624-625 14 mars 1958.
- (12) LEES M. et coll.
Case of immune aplastic hoemolytic
anoemia with thrombocytopenia.
Brit. Med. Journal n°5166 p.110-111
1960.
- (13) SECCO F.E. and all.
Anémie hémolytique et purpura thrombo-
pénique. Un aspect immuno hématologique.
Prensa Medic. Argentina, 47 p. 1102-1106
1960.
- (14) BRUNNER H. et FRICK P.
Purpura thrombopénique et anémie hémolytique auto immune simultanés.
Deutsche Med. Wochenschrift.
87 p. 1002-1005 1962.
- (15) SILVERSTEIN M. et HECK F.
Acquired hemolytic anemia and Associated
thrombocytopenic purpura with special
reference to Evans's Syndrome-Proceedings of the Mayo clinic.
37 - p.122-128 1962.

- (16) DACIE J.V.
Réactions hémolytiques aux toxiques.
Proc. of the Royal Society of Medicine
vol. 55, n°1, p.28 - 30 janv.1962.
- (17) ACKROYD J.F.
Les bases immunologiques d'un purpura dû
à une hypersensitivité par les drogues.
Proc. of the Royal Society of Medicine
vol.55, n°1, janv.1962.
- (18) BERNARD J.
Anémies - Leucopénies - thrombopénies
causées par les drogues.
Presse médicale Paris 1962 - 70 - n°11,
p.531.
- (19) CHAPLIN - MOLLISSON
Clinical Sciences 12 p.351 1953.
- (20) JAMES - JANDL
Hypersplénisme dû à des infections.
Etude de 5 cas manifestés par une anémie
hémolytique.
The New England J.of Medicine, 21 -
264 p. 1063 - 1070 may 1961.
- (21) DACIE
The hemolytic anemias.
Churchill London, p.364 - 1954.
- (22) HOUK
J.A.M.A. 177 -210-212 july 1961.
- (23) RICHARD and THURMS
Infections mononucleosis and acute hemo-
lytic anemia, Report of two Cases and
Review of the litterature.
Blood Vol. X n°8 p.840 - août 1955.
- (24) DOAN C.
Hypersplénisme.
Bull. New-York, Acad. Med. 25 - 625 -
1949.

- (25) WATKINS E.
Hypersplenism thrombocytopenic purpura
and acquired hemolytic anemia.
Case reports of the children hospital.
13 n°3 - p.3634-3639 - 1955.
- (26) DEBRE
Arch. Franç. de Pédiatrie, 15 - 289 -1958.
- (27) GASSER - SCHWEIZ
Med. Wschr - 85- 905 - 1955.
- (28) SCHUMWAY C. et MILLER G.
An unusual syndrome of hemolytic anemia
thrombocytopenic purpura and renal disease.
Blood 12 n°12 - 1045-1060 - 1957.
- (29) ALLISON
Anémie hémolytique aiguë avec distorsion
et fragmentation.
Brit. Journal of hematology, 3, 1.1957.
- (30) LOEB H. and all.
Néphropathie avec anémie hémolytique et
purpura thrombopénique.
Acta Paediatrica Belgica 13 n°2, p.111-
118 - 1959.
- (31) GITHENS J.H. and HATHAWAY W.
Auto immune hemolytic anemia and the syn-
drome of hemolytic anemia thrombocytope-
nia and nephropathy.
Pediatric clinics of North America
1962 - 9 - n°3 - p.619-634.
- (32) JAVETT S.M. and SENIOR B.
Syndrome of hemolysis thrombopenia and
nephropathy in infancy.
Pediatrics 29 n°2 - p.209-223 1962.
- (33) BOUISSOU and coll.
Les néphroanémies étude anatomopatholo-
gique.
Presse Médicale n°5, p.233 - 30 janv.
1963.

- (34) WEST W.O.
Acquired hemolytic anemia secondary to
Boeck's Sarcoid.
New England J.Med. 261 - 688 - 1959.
- (35) EDWARDS M.H. and coll.
Sarcoïdoses with Thrombocytopenia.
Ann. Int. Med. 37 - 803 - 1952.
- (36) SCHRIGVER H. and SCHILLINGS P.H.M.
Thrombocytopenic purpura with sarcoïdo-
sis cured after splenectomie.
Acta Med. Scandinav. 144 - 213 - 1952.
- (37) BARIETY M. - CHOUBRAC C.
Sarcoïdose splénique avec thrombocyto-
pénie. Valeur de la splénectomie.
Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,
76 - 278- 1960.
- (38) MOSCHCOWITZ E.
An acute febrile pleiochromic anemia
with hyaline thrombosis of the terminal
arterioles and capillares.
Arch. Int. Med. 38 - 89 - 1925.
- (39) ALBERT J. - FINESTONE M.D.
Thrombotic thrombocytopenic purpura.
Archives of Internal Medicine.
Vol. 107 - 750 - janvier 1961.
- (40) DELOUX
Thèse Paris 1962.
- (41) DREYFUS B.
Purpura thrombotique thrombocytopénique.
Coeur et Médecine Interne, tome 1, n°2
p.227 - 1962.
- (42) BURKE H.S., HARTMAN R.C.
Thrombotic thrombocytopenic purpura.
A.M.A. Arch. Int. of Med. 103-105 - 1959.
- (43) MATHIEU
La maladie thrombotique artério capil-
laire du rein.
Thèse Paris 1958.

- (44) CAHALANE S.F. and HORN R.C.
Thrombotic thrombocytopenic purpura of
long Duration.
Am. J. of Med. 27- 333 - 1959.
- (45) DEBRAY H.
Modifications hématologiques au cours du
L.E.D. en dehors de l'étude de la cellul-
le de Hargraves. Leur apport au diagnos-
tic et à la conception lupique.
Semaine des hôpitaux, n°1, p.46 - 1962.
- (46) VIDEBACK A.A.
Anémie hémolytique auto-immune dans le
lupus érythémateux.
Acta. Méd. Scandin. vol.171, fasc.2- 1962.
- (47) LAZLO
Association de purpura thrombopénique
et du L.E.D.
Annales Intern. Méd. 42 - 6 - 1955.
- (48) SIGUIER
Lupus érythémateux hydralazinique.
Sem. des Hôpitaux, 34 - 13 - 773 - 1958.
- (49) LIAN - SIGUIER
Lupoérythémato viscérite maligne avec
hémoculture positive au streptocoque.
Bull. mémoire de la Société Méd. des
Hôpitaux de Paris, 13 - 10 - 1321- 1950.
- (50) KYLE - KIELY
Acquired hemolytic anemia in chronic
lymphocytic leukemias and the lymphomas
survival and response to therapy in
twenty seven cases.
Arch. Int. Méd. 104 61-67 July 1959
- (51) VIDEBACK
Anémie hémolytique dans quelques mala-
dies malignes de système
Acta Méd. Scandinav. vol. 171- fasc. 4
1962

- (52) ROQUE-CHALIER et JOSSERAND
Ictère hémolytique acquis.
La Province Médicale - 20 - p.367 - 1909.
- (53) TROISIER
Anémie hémolytique épithéliomateuse.
Gazette des Hôpitaux 86 - p.2221 1913.
- (54) SEEMANN G. et KRASNOPOLSKI A.
Leucanémie aiguë avec important tableau
sanguin extra médullaire et métastases
d'un cancer de l'estomac.
Virchow's archives 262 - p.697 - 1926.
- (55) CAROLI J. et LAVERGNE H.
Ictère hémolytique aigu par carcinomatose
de la moelle osseuse secondaire à un can-
cer de l'estomac.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris -
53- 1056 - 1937.
- (56) TOTTERMAN
Anémie hémolytique de type Lederer par
cancer de l'estomac et métastases dans
la moelle osseuse.
Nordisk Méd. 30 p.1006-1012 - 1946.
- (57) PARAF A. et DAUSSET J.
Les ictères hémolytiques au cours des
affections malignes.
Semaine des Hôpitaux n°8 - 290-308 - 1952.
- (58) GILBAUD, FAVRE et DELLA SANTA
Modifications hématologiques dans le
cancer de l'estomac.
Helvetica Méd. Acta 22 - p.156-161 - 1955.
- (59) LEVRAT et MOREL
Hémogénie grave symptomatique d'un can-
cer de l'estomac. Guérison par gastrec-
tomie.
Lyon Médical, 52, p.1065-1077 - 1958.
- (60) VULTERINI-VALENTI
Le purpura thrombopénique néoplasique.
Minerva Médica n°103 - p.4512 - déc.1957.

- (61) HARRINGTON and REINHARD and all.
Clinico pathologic conference.
Am. J. of Med. 21 - 442 - 1956.
- (62) SHEN SHU CHU et HOMBURGER F.
L'anémie des cancéreux et ses relations
avec les métastases osseuses.
J. Lab. Clin. Méd. 37, n°2, 182-198 -
fév. 1951.
- (63) WEST Ch. - LEY A.B.
Anémie myélophtisique au cours du cancer
du sein.
Ann. J. Méd. 18 - n°6 - 961-989 -juin
1955.
- (64) WINTROBE M.
Clinical hematology.
5e édition Lea and Febiger Philadelphia.
- (65) MURATORE
Modifications hématologiques et médullai-
res au cours des cancers viscéraux.
Marseille Médical 99 - n°6 - p.510 - 1962.
- (66) MARCHAL G. et DUHAMEL G.
Cancer secondaire ostéomédullaire.
Encyclopédie médico chirurgicale -
Sang - 13023 - M.10 - p.3
- (67) MARCHAL G. - MALLET L.
Corrélation entre les myélomes multiples
et les métastases ostéomédullaires des
cancers.
Rev. d'hématologie - 3 - 363-379 - 1948.
- (68) DUSTIN J.
Les réactions sanguines provoquées par
l'envahissement métastatique de la moel-
le osseuse.
Acta Méd. scand. 220 - 235 - 1946.
- (69) LEIBETSEIDER
Modifications sanguines dans les carci-
nomes. L'anémie qui en résulte.
Krebstartz 15- 107 - 13 mars 1960.

- (70) CHRISTOL D.
Les métastases médullaires des épithéliomas. Aspect clinique et hématologique.
Rev. du Praticien - Paris -6-15
1641-1654 21 mai 1956
- (71) CLAY
Le problème biologique de l'ostéose cancéreuse diffuse.
Cancérologie, Tome 2-1-11-17, 1954
- (72) AUZEPEY Ch.
Les anémies des cancers et des hémopathies malignes.
France Médicale n°5 - p.245 - 256 - 1961.
- (73) METZGER H. et LEVY J.C.
Erythroblastose périphérique chez les cancéreux en l'absence d'anémie.
Sang 22 - n°7 - 588-591 1951.
- (74) FLEISCHER
Réaction de la moelle osseuse dans les néoplasies.
Z. Ges. Inn. Med. 15. 425-431 - mai 1960.
- (75) CAZAL P. - EMBERGER
Anémie des cancéreux - Données étiologiques et thérapeutiques.
La Vie Médicale 42 - juillet 1961.
- (76) R. ANDRE - B. DREYFUS et coll.
Remarque sur un cas de maladie de Marchiafava - Micheli évoluant longtemps sous l'aspect d'une pancytopénie chronique.
Presse Médicale 71 - n°12 - p.610-612
9 mars 1963.
- (77) MILLER and coll.
Etude sur l'anémie et le métabolisme du Fer dans le cancer.
Journal clin. of Investigation.
35 - 1248 - 1956.
- (78) MOORE
Le concept d'un déficit relatif de la moelle osseuse.
Ann. J. Med. 23 - I - 1957.

- (79) ROBERT B., ROSEN
L'anémie du cancer chez l'enfant.
Cancer and allied diseases of Infancy
and childhood.
Irving and Georges - London 1957, Ch.21
p. 483 - 491.
- (80) NAJEAN Y.
Thèse Paris 1959.
- (81) CAZAL
Erythrocytes et Erythropathies.
Masson Editeur, Paris 1957.
- (82) BERNARD J. - BESSIS M.
Hématologie clinique -
Masson Editeur, Paris 1958.
- (83) HYMAN G.
The anemia of cancer.
Ann. J. of Roentgenology 79 - n°3 -
511-521 - mars 58.
- (84) GIBLETT E.R. and all.
Studies on the pathogenesis of splenic
anemia.
Blood II - 1118 - 1956 -
- (85) JANDL J.
Clinical determination of the sites of
Red cell sequestration in hemolytic ane-
mias.
J. Clin. Investigation 35 - 842 - 1956.
- (86) HUGHES JONES M.C.
Determination of the sites of Red Cells
destruction using. 51 Cr. Labelled cells.
Brit. J. Hematology 3 - 320 - 1957.
- (87) SCHLOESSER L.L.
Radio activity over the spleen and liver
following. The transfusion of chromium 51.
Labelled Erythrocytes in hemolytic anemia.
J. Clin. Investigation 36 - 1470 - 1957.

- (88) ULTMANN J.
The role of the spleen in the hemolytic
Anemia of cancer patients.
Cancer Research vol.18 - 7 - 1959 -
sept. 1958.
- (89) GELLHORN A. et HYMAN G.
The mechanism of the anemia of cancer.
New York Méd. 13 - 614 - 1957.
- (90) HYMAN G.
Etude sur l'anémie des néoplasies dissé-
minées.
Blood n°9 - p.911 - 1954.
- (91) HYMAN G. - GELLHORN A. - HARVEY J.L.
Etude sur l'anémie des néoplasies dissé-
minées II. Durée de vie des érythrocytes.
Blood vol.II n°7 - p.618 - july 1956.
- (92) RAYMOND and SHEETS
Journal of clinical investigation.
Vol. XXXIII - p.179 - 1954.
- (93) ULMAN J. et HYMAN G.
Erythrocytes glycolysis in Patients with
malignant neoplasm and other chronic
diseases.
Blood 12 - 114 - déc. 1957
- (94) CROSBY
Hémoglobininurie nocturne paroxystique.
Relations entre les manifestations cli-
niques et le mécanisme pathogénique sous-
jacent.
Blood 8 - 769 - 1953.
- (95) BOUSSER-MATHE
Semaine des Hôpitaux Paris 14 - 821 -
1954.
- (96) MAC KELLAR and DACIE
Activité thromboplastique du plasma
dans l'hémoglobininurie nocturne paroxys-
tique.
Brit. J. of Hématology 4 - p.404 - 1958.

- (97) MALLARME J.
Classification des anémies.
Encyclopédie médico chirurgicale 13001
A 10 1957 p.2.
- (98) CAZAL
Erythrocytes - Erythropathies.
Masson Ed. 1957 - p.361.
- (99) RUDIVIC R.
Anémie hémolytique acquise avec aplasie
médullaire terminale au cours de l'évolu-
tion d'un cancer gastrique.
Sang 30 - 862-867 - 1959.
- (100) MARCHAL G. et DUHAMEL G.
Atlas de Biopsie de la moelle osseuse.
1963. S.P.E.I. Editeur, 14 rue Drouot
Paris 9e.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

